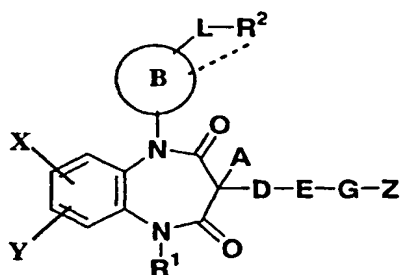




<p>(51) 国際特許分類 C07D 243/12, A61K 31/551, C07D 401/04, 403/04, A61P 3/04, 3/10</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/23428</p> <p>(43) 国際公開日 2000年4月27日 (27.04.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05754</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月19日 (19.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/298941 1998年10月20日 (20.10.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大井 悟 (OI, Satoru) [JP/JP] 〒631-0033 奈良県奈良市あやめ池南1丁目7番10-509号 Nara, (JP) 鈴木伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP] 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077番地の50 Ibaraki, (JP) 松本孝浩 (MATSUMOTO, Takahiro) [JP/JP] 〒666-0245 兵庫県川辺郡猪名川町つつじが丘1丁目 2番4号 Hyogo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外 (ASAHI, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title: 1,5-BENZODIAZEPINE COMPOUNDS, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINE

(54) 発明の名称 1,5-ベンゾジアゼピン化合物、その製法及び医薬

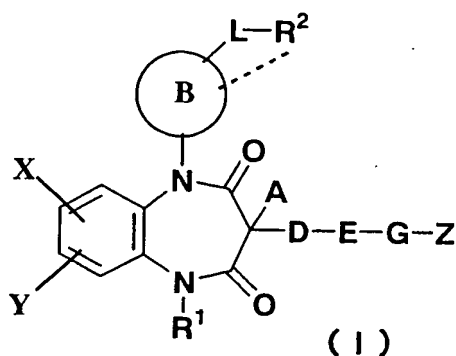


(1)

(57) Abstract

Compounds represented by formula (I) or salts thereof: (I) wherein ring B represents an optionally substituted cyclic hydrocarbon group; Z represents hydrogen or an optionally substituted cyclic group; R¹ represents hydrogen, an optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted heterocyclic group, or acyl; R² represents optionally substituted amino; D represents a bond or a divalent group; E represents a bond, -CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-, or SO₂- (R^a and R^b each independently represents hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group); G represents a bond or a divalent group; L represents a bond or a divalent group; A represents hydrogen or a substituent; X and Y each represents hydrogen or an independent substituent; and indicates that R² may be bonded to an atom on the ring B to form a ring.

式 (I)



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは結合手または2価の基を；Aは水素原子または置換基を；XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩、およびその製造法。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ネジール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

1,5-ベンゾジアゼピン化合物、その製法及び医薬

5 技術分野

本発明は、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する新規な、縮合環化合物その製造法およびそれを含有することを特徴とする医薬に関する。

背景技術

- 10 ソマトスタチンは、ヒツジ視床下部組織から成長ホルモン分泌抑制作用を有する14個のアミノ酸からなるペプチド（SST-14）として単離された。現在は28個のアミノ酸からなるソマトスタチン（SST-28）も単離同定されている。このソマトスタチンは、単に視床下部だけでなく、例えば大脳、大脳辺縁系、脊髄、迷走神経、自律神経節、消化管粘膜、膵臓ランゲルハンス氏島等に広汎に分布する脳・腸管ペプチドであり、例えば成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、ガストリン、インシュリン、グルカゴン等の下垂体・消化管ホルモンの分泌を抑制する。また、胃酸分泌、膵臓の外分泌、消化管の運動・血流も抑制する。
- 15

ソマトスタチンの受容体としては、現在までに1型ないし5型（SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5）が知られており、これらは中枢および末梢の各部位において、それぞれ異なった発現を示すことが認められている

20

[1. ライフサイエンス (Life Sciences)、第57巻、13号、1249頁 (1995年)

2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 80, No. 6
pp. 1789-1793

25 3. The New England Journal of Medicine, Jan. 25, 1996

4. Eur J Clin Pharmacol, 1996, 51, 139-144

5. Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8(7):855-870]。

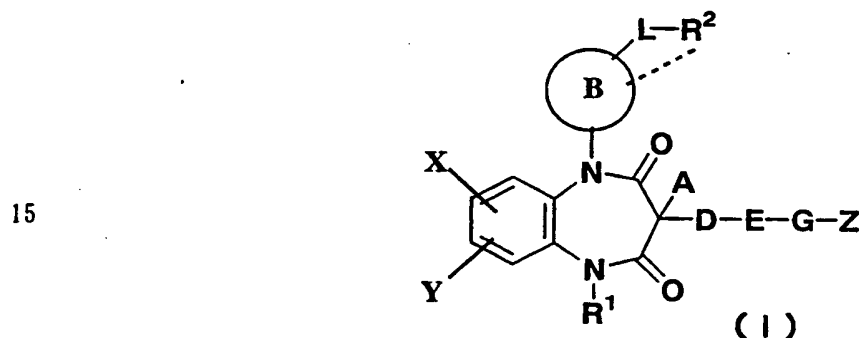
現在、臨床的には、特定のホルモン分泌を抑制するペプチド性のソマトスタチン

類似体が開発されている。

発明の開示

現在、ソマトスタチン受容体機能調節薬として開発されている化合物は、ペプチ
5 ド性化合物であって、作用時間、投与方法、特異性、副作用等の点で問題が多い。
これらの問題点を解決する意味において、非ペプチド性の化合物で、かつ優れたソ
マトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物を創製、開発することの意義は非
常に大きい。

本発明者らは、前記事情に鑑み、種々検討した結果、下記の式(I)において、環
10 状炭化水素Bに直接または2価の基を介してアミノ基が結合していることに化学
構造上の特徴を有する式(I)：



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を、Zは水素原子または
置換基を有していてもよい環状基を、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい
20 炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を、R²は置換さ
れていてもよいアミノ基を、Dは結合手または2価の基を、Eは結合手、-C(=O)-、
-CON(R^a)-、-COO-、-N(R^a)CON(R^b)-、-N(R^a)COO-、-N(R^a)SO₂-、-N(R^a)-、-O-、-S-、-SO-
または-SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素
基を示す)を、Gは結合手または2価の基を、Lは結合手または2価の基を、Aは
25 水素原子または置換基を、XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ
示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表
される化合物またはその塩を初めて合成し、この化合物がその特異な化学構造に
基づいて、優れたソマトスタチン受容体機能調節作用を有し、かつ低毒性である

などの、医薬品として優れた性質を有していることを見出し、これらに基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は

- (1) 前記化合物 (I) またはその塩、
- 5 (2) E が $-\text{CO}-$, $-\text{CON}(\text{R}^a)-$, $-\text{COO}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CON}(\text{R}^b)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{COO}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-(\text{R}^a)$, R^b は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) である前記 (1) 記載の化合物。
- (3) L が [1] 結合手または
- [2] i) C_{1-6} アルキル基、
- 10 ii) ハロゲン- C_{1-6} アルキル基、
- iii) フェニル基、
- iv) ベンジル基、
- v) 置換基を有していてもよいアミノ基、
- vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および
- 15 vii) ① C_{1-6} アルキル基、
- ② 置換基を有していてもよいフェニル基または
- ③ 置換基を有していてもよい複素環基で
- それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基 1 ~ 5 個を有していてもよく、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を介していてもよい
- 20 い 2 価の炭化水素基である前記 (1) 記載の化合物。
- (4) Z は置換基を有していてもよい環状基である前記 (1) 記載の化合物。
- (5) D が炭素原子を介して環に結合する 2 価の基である前記 (1) 記載の化合物。
- (6) B 環が置換基を有していてもよいベンゼン環かつ L が C_{1-6} アルキレン基である前記 (1) 記載の化合物。
- 25 (7) G が置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基を示し、かつ B 環が R^2 と環を形成しない前記 (1) 記載の化合物。
- (8) A が水素原子、B 環がベンゼン環、Z がハロゲンで置換されたフェニル基お

よび R^1 が(1)ヒドロキシ、(2)フェニル、(3) C_{1-6} アルキル-カルボニルまたは C_{6-14} アリール-カルボニル、および(4) C_{1-6} アルキル-スルホニルまたは C_{6-14} アリール-スルホニルで置換されていてもよいアミノ基から選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{7-14} アラルキル基である前記

5 (1) 記載の化合物。

(9) X, Yが独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲノ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{7-14} アラルキルオキシ、ベンゾイル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-14} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ、イミダゾール-1-イル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシまたはヒドロキシフェニル- C_{1-6} アルコキシ；

B環が C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、または R^2 と結合して形成されたテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；

Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基またはインドリル基；

Aが水素原子；

20 Dが C_{1-6} アルキレン基；

Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基；

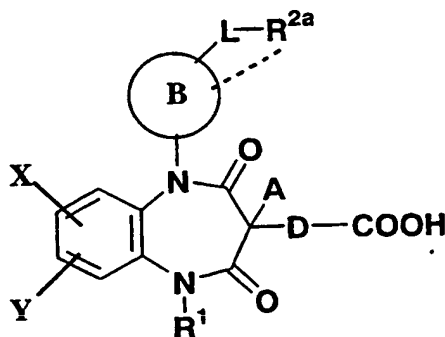
R^1 が水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3) C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ベンゾイルオキシカルボニルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、

25 (4) (i)ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノ-またはジ- C_{1-6} アル

- キルアミノ−カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) C_{3-6} シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲン− C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-14} アララルキル基；
- 5 R^2 が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3) (i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii)モノ−またはジ− C_{1-6} アルキル−カルバモイル、またはモノ−またはジ− C_{1-6} アルキル−チオカルバモイル、(iv) C_{1-6} アルコキシ−カルボニル、(v) C_{1-6} アルキル−スルホニル、(vi)ピペリジルカルボニルおよび(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル−カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ；
- Eが結合手、 $-\text{CON}(R^a)-$ 、 $-\text{N}(R^a)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(R^a)\text{CON}(R^b)-$ (R^a および R^b がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基)；
- 15 Lが $-\text{O}-$ を介していてもよく、かつ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である前記(1)記載の化合物。
- (10) X, Yが独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシ；
- B環がベンゼン環、 R^2 と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；
- 20 Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、Dが C_{1-6} アルキレン基、Gが C_{1-6} アルキレン基；
- R^1 が(1)ヒドロキシ、(2)フェニルおよび(3) C_{1-6} アルキル−カルボニルまたは C_{1-6} アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{7-14} アララルキル基；
- 25 R^2 が無置換のアミノ基；
- Eが $-\text{CONH}-$ ；
- Lが C_{1-6} アルキレン基である前記(1)記載の化合物。

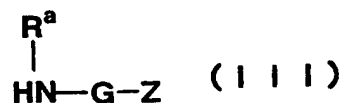
(1 1) 前記 (1) 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

(1 2) 式 (IIa)

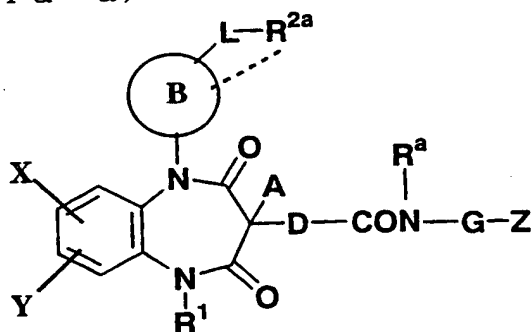


(IIa)

〔式中、 R^{2a} は保護されていてもよく、置換されていてもよいアミノ基、その他の
5 記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。〕で表される化合物、その反応性誘導体またはその塩と式 (III)

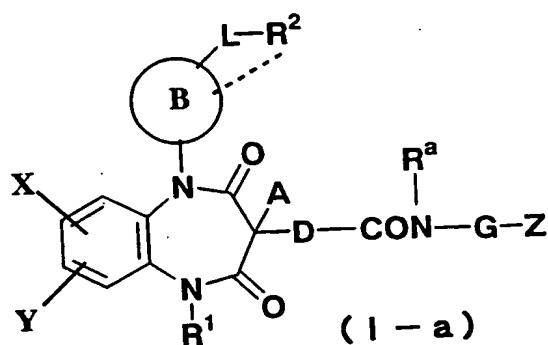


10 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより、式 (Ia-a)



(Ia-a)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を製造し、
所望により、脱保護反応に付すことを特徴とする式 (I-a)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕化合物またはその塩の製造法。

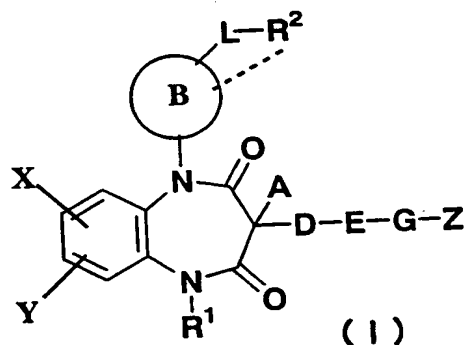
(13) 前記(1)記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

10 (14) ソマトスタチン受容体機能調節剤である前記(13)記載の医薬組成物。

(15) ソマトスタチン受容体機能調節剤がソマトスタチン受容体作動薬である前記(14)記載の医薬組成物。

(16) 糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である前記(13)記載の医薬組成物。

15 (17) 式(I)



20

〔式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、-CO-、-CON(R^a)-、-COO-、-N(R^a)CON(R^b)-、-N(R^a)COO-、-N(R^a)SO₂-、-N(R^a)-、-O-、-S-、-SO-または-SO₂-(R^a、R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭

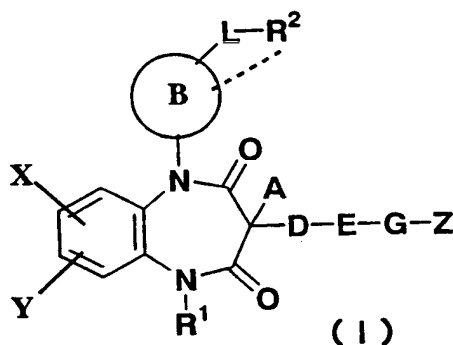
25

化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは結合手または2価の基を；Aは水素原子または置換基を；XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……は R^2 とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]

5 容体機能を調節する方法。

(18) ソマトスタチン受容体機能調節のための医薬を製造するための、式 (I)

10



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を； R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を； R^2 は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、 $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-COO-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ 、 $-N(R^a)COO-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-(R^a)$ 、 R^a 、 R^b は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは結合手または2価の基を；Aは水素原子または置換基を；XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……は R^2 とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]

15 化合物またはその塩の使用等に関する。

20

発明を実施するための最良の形態

25 前記式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を示す。B環としては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基が好ましく、特に、置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

B環で表される環状炭化水素基としては、例えば3ないし14個の炭素原子から

構成される脂環式炭化水素基または6ないし14個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。前記「脂環式炭化水素基」としては、例えばC₃₋₁₄シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C₃₋₁₄シクロアルケニル基（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等）、C₅₋₁₄シクロアルカジエニル基（例えば、2,4-シクロペンタジエニル、1,3-シクロヘキサジエニル等）、インダニル基等が挙げられ、中でも6ないし10個の炭素原子で構成されている脂環式炭化水素基が好ましい。前記「芳香族炭化水素基」としては、例えば6ないし14個の炭素原子で構成される芳香族炭化水素基（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル等のC₆₋₁₄アリール基）等が挙げられ、中でも6ないし10個の炭素原子で構成されている芳香族炭化水素基が好ましい。その中でもフェニル基が好ましい。

B環としての環状炭化水素基が有していてもよい置換基およびAの置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等）、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルキル基等；例えばトリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等）、ハロゲノ-C₁₋₆アルコキシ基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルコキシ基；トリフルオロメトキシ、クロロプロピルオキシ等）、フェノキシ基、C₇₋₁₄アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等）、ホルミルオキシ基、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ等）、C₁₋₆アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソプロピルチオ等）、ハロゲノ-C₁₋₆アルキルチオ基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルキルチオ基；例えば、トリフルオロメチルチオ等）、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プ

ロピオニル等)、ベンゾイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、フェノキシカルボニル基、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ホルミルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等)、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等)、ベンゾイル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、ベンゾイルメチルオキシ等)、ヒドロキシ- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、ヒドロキシエチルオキシ等)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ等)、 C_{3-14} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、シクロヘキシルメチルオキシ等)、イミダゾール-1-イル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、イミダゾール-1-イルプロピルオキシ等)、 C_{7-14} アラキルオキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシフェニル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]オキシ等)、 C_{7-14} アラキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルコキシ(例えば、メチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメトキシ等)、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ等)等が挙げられる。B環としての環状炭化水素基および、これらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。また、Aとしては水素原子が好ましい。

とりわけB環としては、それぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはシクロアルカン等が好ましく、中でもC₁₋₆アルコキシ（好ましくはメトキシ等）で置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環等がさらに好ましく、無置換のベンゼン環またはシクロヘキサン環が最も好ましい。またR²とB環上の原子とで環を形成していてもよく、B環は例えば、Lが結合しているB環を形成している原子に隣接したB環を形成している原子が、R²で示されるアミノ基またはアミノ基の置換基と結合することによって、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、このような含窒素複素環を形成している場合、R²のアミノ基の窒素原子はB環を形成している原子と直接結合していても、スペーサーを介して結合していてもよい。このスペーサーはR²のアミノ基の置換基の一部または全部を意味する。

B環と共に形成される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、例えば、B環で示される置換基を有していてもよい環状炭化水素（例えば、ベンゼン環など）および少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を有していてもよい5または6員の単環式複素環（好ましくは単環式非芳香族複素環）が縮合して形成される2環式縮合含窒素複素環（好ましくは2環式非芳香族縮合含窒素複素環）等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロイソキノリン（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン）、テトラヒドロキノリン（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン）、イソインドリン、インドリン、2, 3-ジヒドロベンゾチアゾール、2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾオキサゼピン等が用いられ、中でもテトラヒドロイソキノリンまたはイソインドリンが好ましい。

B環と共に形成される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における前記「環状炭化水素」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。この「置換基を有していてもよい含窒素

複素環」はこれらの置換基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい。

前記式中、Z は水素原子または置換基を有していてもよい環状基（好ましくは置換基を有していてもよい環状基）を示す。Z で表される「環状基」としては、例えば環状炭化水素基、複素環基等が挙げられる。Z としては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基等が好ましく、特に置換基を有していてもよいフェニル基等が好ましい。

Z の「環状炭化水素基」としては、例えば 3 ないし 14 個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素基または 6 ないし 14 個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。該「脂環式炭化水素基」としては、例えば C_{3-14} シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 C_{3-14} シクロアルケニル基（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等）、 C_{5-14} シクロアルカジエニル基（例えば、2, 4-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル等）、インダニル基等が挙げられ、中でも、6 ないし 10 個の炭素原子を有する脂環式炭化水素基が好ましい。該「芳香族炭化水素基」としては、例えば C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル等）等が挙げられ、中でも、6 ないし 10 個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基が好ましい。

Z の「複素環基」としては、例えば単環式複素環基、多環式縮合複素環基等が挙げられる。該「単環式複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員の単環式複素環基等が挙げられ、具体的には、例えば単環式芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル等）、単環式非芳香族複素環基（例えば、オキシラニル、

アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等)等が用いられる。前記「多環式縮合複素環基」としては、例えばおよび前記「単環式芳香族複素環」の2または3個が縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基、前記「単環式芳香族複素環」の1または2個とベンゼン環とが縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基(好ましくは前記「単環式芳香族複素環」の1または2個とベンゼン環とが縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基)およびこれらの部分還元体等が挙げられ、具体的には、多環式芳香族縮合複素環基(例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インダニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フトラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等)、多環式非芳香族縮合複素環(例えば、イソクロマニル、クロマニル、インドリル、イソインドリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル等)等が用いられる。

25 Zで表される環状基が有していてもよい置換基としては、例えば前記B環における該「環状炭化水素」等が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキソ基、チオキソ基等が挙げられる。Zの「環状基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

Zとしては、ハロゲン、ホルミル、ハロゲノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール基（好ましくはフェニル等）、 C_{3-10} シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基、インドリル基等が好ましく、中でもハロゲン（
5 好ましくフッ素等）で置換されたフェニル基等が好ましい。

Zで示される環状基における置換基の置換位置としては、Zがフェニル基の場合はオルト位が好ましく、置換基数は1個が好ましい。

前記式中、Dは結合手または2価の基を示し、2価の基としては、例えば置換基
10 を有していてもよく、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^a)-$ （ R^a は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を介していてもよい。中でも、炭素原子を介して環に結合する2価の基が好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよい2価の炭化水素基が好ましい。

Dで表される2価の基としては、例えば、炭素数1ないし10個の直鎖状の2価
15 の炭化水素基等が用いられ、具体的には、例えば C_{1-10} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等）等が挙げられ、特に C_{1-6} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等）等が好ましい。前記「2価の基」は、その任意の位置に、例えば C_{3-6} シクロアルキレン（例えば、1, 4-シクロヘキシレン等）、フェニレン（例えば1,
20 4-フェニレン、1, 2-フェニレン等）等を含んでもよい。

Dで表される2価の基が有していてもよい置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）、ハロゲノ- C_{1-6} アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アル
25 キル基；例えばトリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。前記「2価の基」は、これらの置換基を1ないし3個有していてもよい。

とりわけDは、 C_{1-6} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等、好ましくはメチレン等）等が好ましい。

前記式中、Gは結合手または2価の基を示す。Gで表される「2価の基」としては、例えばDで表される前記「2価の基」と同様のもの等が用いられる。

5 Gは、例えば結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、フェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基等が好ましく、例えば C_{1-6} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等）等が汎用される。ここで、Gで示される C_{1-6} アルキレン基は C_{1-6} アルキレン基とEまたはZとの間にフェニレンを介してもよいし、 C_{1-6} アルキレン基内にフェニレンを有していてもよい。

10 前記式中、 R' は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を示す。 R' としては、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基が好ましい。

R' で表される炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、アラルキル基等が挙げられ、特に脂肪族炭化水素基等が好ましい

15 。

R' の脂肪族炭化水素基としては、炭素数1ないし10個の脂肪族炭化水素基（例えば、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基等）等が挙げられる。該「 C_{1-10} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、ヘプチル等が挙げられ、好ましくは、例えば C_{3-5} アルキル基（例えば、プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル等）等が挙げられ、特にイソブチル、ネオペンチル等が好ましい。前記「 C_{2-10} アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペ

20

25

ンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられ、特に C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-ブテニル等）等が好ましい。前記「 C_{2-10} アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられ、特に C_{2-6} アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等）等が好ましい。

R^1 の脂環式炭化水素基としては、例えば炭素数3ないし10個の脂環式炭化水素基（例えば、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{5-10} シクロアルカジエニル基等）等が挙げられる。該「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等）等が挙げられる。該「 C_{3-10} シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。該「 C_{5-10} シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。

R^1 のアリール基としては、例えば C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル、アセナフチレニル等）等が挙げられる。

R^1 のアラルキル基としては、例えば C_{7-14} アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

R^1 の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換基

を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられる。また、該「炭化水素基」の中で、芳香族環を含む基に関しては、前記の置換基に加えて、さらにアルキル基、ハロゲンアルキル基、置換基を有して

5 いてもよいアリール基を有していてもよい。これらの置換基は、前記「炭化水素基」上に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換されていてもよい。

R¹の「炭化水素基」の置換基である該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

R¹の「炭化水素基」、DおよびGの置換基である該「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば（1）(i) 1ないし5個の該「ハロゲン原子」またはC₁₋₆アルコキシ基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル等）、C₆₋₁₄アリール基（例えばフェニル基等）、C₇₋₁₄アラルキル基（例えばベンジル基等）、(ii)ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、C₆₋₁₄アリールカルボニル基（例えば、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、アントラニルカルボニル、フェナントリルカルボニル、アセナフチレニルカルボニル等）、C₆₋₁₄アリールカルボニル基（例えばベンゾイル基等）、(iii) C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、

15 20 ブトキシカルボニル等）、C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、(iv) スルホ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等）C₆₋₁₄アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、アントラニルスルホニル、フェナントリルスルホニル、アセナフチレニルスルホニル等）および(v) C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基（例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル等）等から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい

25

アミノ基、および(2)ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基等の5ないし6員の置換されていてもよい環状アミノ基等が挙げられる。

R¹の「炭化水素基」、DおよびGの置換基である該「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(ii)置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、(iii)置換基を有していてもよいC₇₋₁₄アラルキル基および(iv)アシル基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基」の「C₁₋₆アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル等が挙げられる。該「C₁₋₆アルキル基」は、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、ホルミル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル等)、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N,N-ジメチルチオカルバモイル、N,N-ジエチルチオカルバモイル等)、フェノキシ基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、N-メチルカルバモイルオキシ、N-エチルカルバモイルオキシ、N,N-ジメチルカルバモイルオキシ、N,N-ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイルオキシ基(例えば、N-メチルチオカルバモイルオキシ、N-エ

チルチオカルバモイルオキシ、N，N－ジメチルチオカルバモイルオキシ、N，N－ジエチルチオカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、C₁₋₆アルキル－カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、ホルミルオキシ基およびC₁₋₆アルキル－カルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ等）等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基」の「C₆₋₁₀アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。該「C₆₋₁₀アリール基」は、例えば前記「C₁₋₆アルキル基」が有していてもよい置換基に加え、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）およびハロゲン－C₁₋₆アルキル基（例えば、トリフルオロメチル等の1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルキル基等）等から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₄アラルキル基」の「C₇₋₁₄アラルキル基」としては、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられる。該「C₇₋₁₄アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、該「C₆₋₁₀アリール基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。該「アシル基」としては、例えばホルミル基、C₁₋₆アルキル－カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、t－ブチルカルボニル等）、ベンゾイル基、C₁₋₆アルコキシ－カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec－プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t－ブトキシカルボニル等）、ベンジルオキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec－プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t－ブチルスルホニル等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ－C₁₋₆アルキル－カルバモイル基（例えば、N－メチルカルバモイル、N－エチルカルバモイル、N，N－ジメチルカルバモイル、N，N－ジエチルカルバモイル等）、モノーまたはジ－C₁₋₆アルキル－チオカルバモイル基（例えば、N－メチルチオカルバモイル、N－エチルチオカルバモイル、N，N－ジメチルチオカルバモイル、N，N－ジエチルチオカルバモイル等）等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子（例え

- ば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等)、フェノキシ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイルオキシ基(例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、ホルミルオキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ等)等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

- R^1 の「炭化水素基」の置換基である前記「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、例えば式 $-COOR^e$ (式中、 R^e は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1-ブチル等)、ベンジル基等を示す。)で表わされる基等が挙げられる。

R^1 の「炭化水素基」、DおよびGの置換基である前記「置換基を有していても

よいカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、例えばC₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1-ブチル等）、ベンジル基、置換基を有していてもよいフェニル基（例、R¹の「炭化水素基」の置換基である「置換基を有していてもよいアリール基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよいフェニル基など）、置換基を有していてもよい複素環基（例、R¹の「炭化水素基」の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なもの等）等が挙げられる。

R¹の「炭化水素基」、DおよびGの置換基である前記「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよいカルバモイル基」と同様のものが挙げられる。

R¹の「炭化水素基」の置換基である前記「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基等が挙げられる。

R¹の「炭化水素基」の置換基である前記「シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等のC₃₋₆シクロアルケニル基等が挙げられる。

R¹の「炭化水素基」の置換基である前記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピペリジル、テ

トラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等)、なら
びに前記「5または6員の単環式複素環」が縮合することによって形成される2ま
たは3環式縮合複素環基あるいは前記「5または6員の単環式複素環」とベンゼン
環とが縮合することによって形成される2または3環式縮合複素環基(好ましくは
5、ベンゼン環を含む2または3環式縮合複素環基)(例えば、ベンゾフリル、イソ
ベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-イン
ダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサ
ゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリア
ゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、
10 フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カル
ボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジ
ニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、
フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピ
リダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル
15、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリダジニル、イミ
ダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジ
ル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル、イソクロマニル、クロ
マニル、インドリニル、イソインドリニル等)等が挙げられる。該「複素環基」が
有していてもよい置換基としては、例えばB環としての「環状炭化水素基」等有
20 有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキシ基およびピロリジニル基等が挙
げられる。該「複素環基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし5個の置換基
を有していてもよい。

R¹の「炭化水素基」の置換基である前記「アルキル基」としては、例えばメチ
ル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブ
25 チル等のC₁₋₆アルキル基等が挙げられる。

R¹の「炭化水素基」の置換基である前記「ハロゲノアルキル基」としては、1
ないし5個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換され
たC₁₋₆アルキル基(例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等)等が挙

げられる。

R'の「炭化水素基」の置換基である前記「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、アントラニル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC₆₋₁₄アリール基等が挙げられる。該「アリール基」は、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等）、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルキル基；例えばトリフルオロメチル等）、C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ等）、C₇₋₁₄アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ等）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、カルボキシル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、C₁₋₆アルコキシーカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、ニトロ基およびシアノ基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

R'で表される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R'で示される「炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

R'のアシル基としては、前記R'で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」が有していてもよいアシル基と同様のもの等が挙げられる。

R'としては、例えば水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C₁₋₆アルキル-カルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ベンゾイルオキシカルボニルおよびC₁₋₆アルキルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシーカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(ii)

ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノー
またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ
、(5) C_{3-6} シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲン- C_{1-6} アルキルで置換
されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル
5、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそ
れぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリー
ル基または C_{7-14} アラルキル基等が好ましく、中でも①ヒドロキシ、②フェニルお
よび③ C_{1-6} アルキル-カルボニルまたは C_{1-6} アルキル-スルホニルで置換され
ていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} ア
10 ルキル基または C_{7-14} アラルキル基等が好ましい。R'で示されるアラルキル基に
おける置換基の置換位置としてはパラ位が好ましい。

前記式中、R²は置換されていてもよいアミノ基を示す。該「置換されていても
よいアミノ基」としては、例えば(i)無置換のアミノ基、(ii)置換基を有して
いてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基およびアシル基から選
15 ばれる1または2個の置換基を有するアミノ基、および(iii)置換基を有してい
てもよい含窒素複素環基等が挙げられる。

R²の「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、R'で表される該「置
換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。

R²の「置換基を有していてもよい複素環基」としては、R'で表される該「置換
20 基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

R²の「アシル基」としては、例えばホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基
(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、ベンゾイル基、 C_{1-6} アルコ
キシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポ
キシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシ
25 カルボニル等)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基(例えばベンジルオキシ
カルボニル等)、ピペリジン-4-イルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル
基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-
プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等)、カルバモイ

ル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等）等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等）、フェノキシ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基（例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイルオキシ基（例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、ホルミルオキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ等）等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

R^2 の「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」とし

ては、例えば結合手を有する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環基（例えば、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-ピロリル、1-ピロリジニル、1-ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル等）あるいはこの5
5 ないし7員の含窒素複素環基にベンゼン、ピリジン等が縮合した環（例えば、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1-インドリル等）等が挙げられる。

R^2 の「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における前記「環状炭化水素」が有していてもよい置換基と同様のもの等が用いられ好ましくはハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等）であり、置換基の
15 数としては1ないし5個である。

R^2 としては、例えば(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3) (i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(iv)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(vi) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(vii)ピペリジルカルボニルおよび(viii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基等が好ましく、中でも無置換のアミノ基が好ましい。
20

Eは、結合手、 $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-COO-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ 、 $-N(R^a)COO-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ (R^a および R^b は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を示す。好ましくは、 $-CON(R^a)-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ が用いられ、 R^a 、 R^b は水素原子が好ましい。中でも、 $-CONH-$ が好ましい。
25

R^aまたはR^bの「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、例えばR¹で表される前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。

前記式中、Lは結合手または2価の基を示す。2価の基としては、例えば置換基を有していてもよい、-O-または-S-を介していてもよい2価の炭化水素基等
5 が挙げられる。

Lは、例えば置換基を有していてもよい2価の炭化水素基が好ましく、特に置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基が好ましい。

Lの「置換基を有していてもよい2価の炭化水素基」としては、例えばDで表される前記「2価の基」と同様のもの等が用いられる。該「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基」の「C₁₋₆アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等)等が挙げられる。該「C₁₋₆アルキレン基」は、
10 例えば1ないし5個のC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等)等を有していてもよい。

Lとしては例えば-O-を介していてもよい、C₁₋₆アルキルで置換されていて
15 もよいC₁₋₆アルキレン基等が好ましく、中でもC₁₋₆アルキレン基(好ましくはメチレン等)等が好ましい。

X, Yは水素原子または独立した置換基を示す。X, Yの独立した置換基としては、前記Aで示される「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

式(I)で表わされる化合物としては、例えばX, Yが独立してハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲノ-C₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシ、ベンゾイル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₄シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシまたはヒドロキシフェニル-C₁₋₆アルコキシ；
20

B環がC₁₋₆アルコキシで置換されていてよいベンゼン環、R²と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；
25

Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置

換基をそれぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基、またはインドリル基；

Aが水素原子；

5 Dが C_{1-6} アルキレン基；

Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基；

R¹が水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3) C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ベンゾイルオキシカルボニルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、
 10 (4)(i)ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) C_{3-6} シクロアル
 15 キル、(6)ヒドロキシまたはハロゲン- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-14} アラルキル基；

R²が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルまたはモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(v) C_{1-6} アルキル-スルホニル、
 20 (vi)ピペリジルカルボニルおよび(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ；

Eが結合手、 $-\text{CON}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CON}(\text{R}^b)-$ (R^a および R^b がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基)；

Lが $-\text{O}-$ を介していてもよく、かつ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_1

-₆アルキレン基である場合が好ましい。

中でも、X、Yが独立してハロゲン、ヒドロキシまたはC₁₋₆アルコキシ；

B環がベンゼン環、R²と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソイン
ドリン環；

- 5 Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、DがC₁₋₆アルキレン基、G
がC₁₋₆アルキレン基；

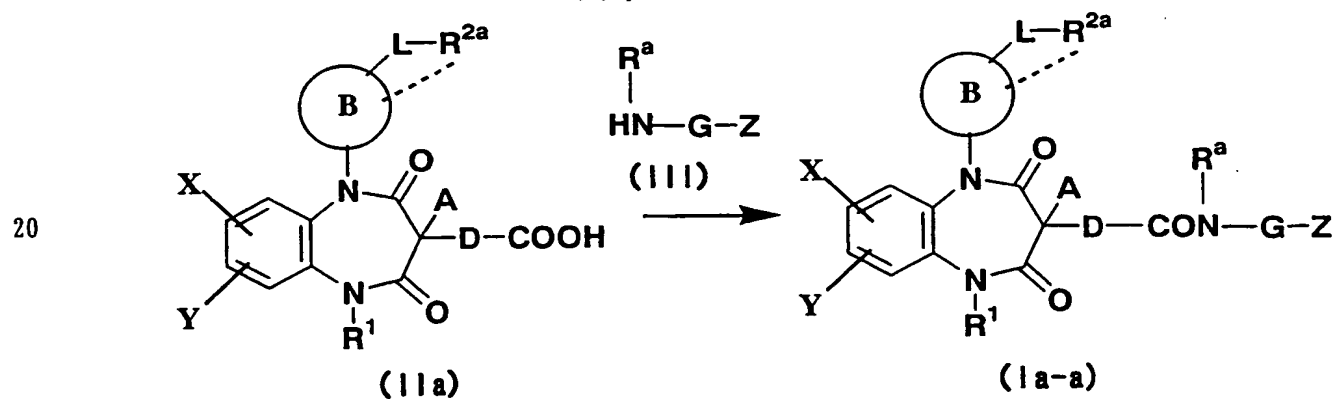
R¹が(1)ヒドロキシ、(2)フェニルおよび(3)C₁₋₆アルキル-カルボニルまたは
C₁₋₆アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそ
れぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₄アラルキル基；

- 10 R²が無置換のアミノ基、Eが-CONH-、LがC₁₋₆アルキレン基である場合
が好ましい。

式(I)で表される化合物のうち、式(Ia-a)で表される化合物またはその
塩は、例えば以下のスキーム1で例示するように、式(IIa)で表される化合物、そ
の反応性誘導体またはこれらの塩を製造中間体とし、これらに式(III)で表され

- 15 る化合物またはその塩を反応させる方法等で製造することができる。

スキーム 1



- 25 [スキーム1中、R^{2a}は前記R²において保護基(例えば、t-ブトキシカルボニル、
ベンジルオキシカルボニル、トリチル等)を有していてもよい基、その他の記号
は前記と同意義を示す。]

式(Ia-a)で表される化合物またはその塩は、式(IIa)で表される化合物、そ
の反応性誘導体またはその塩と、式(III)で表される化合物またはその塩とを溶

媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。また、式(IIa)で表される化合物の反応性誘導体としては、例えば酸無水物、酸ハライド(酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾリドあるいは混合酸無水物(例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など)などが挙げられるが、その

5 具体例としては、例えば、式(IIa)で表される化合物のCOOHがCOQ[式中、Qは脱離基：ハロゲン原子{フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など}、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどを示す。]となっている化合物などが挙げられる。スキーム1の反応において用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン

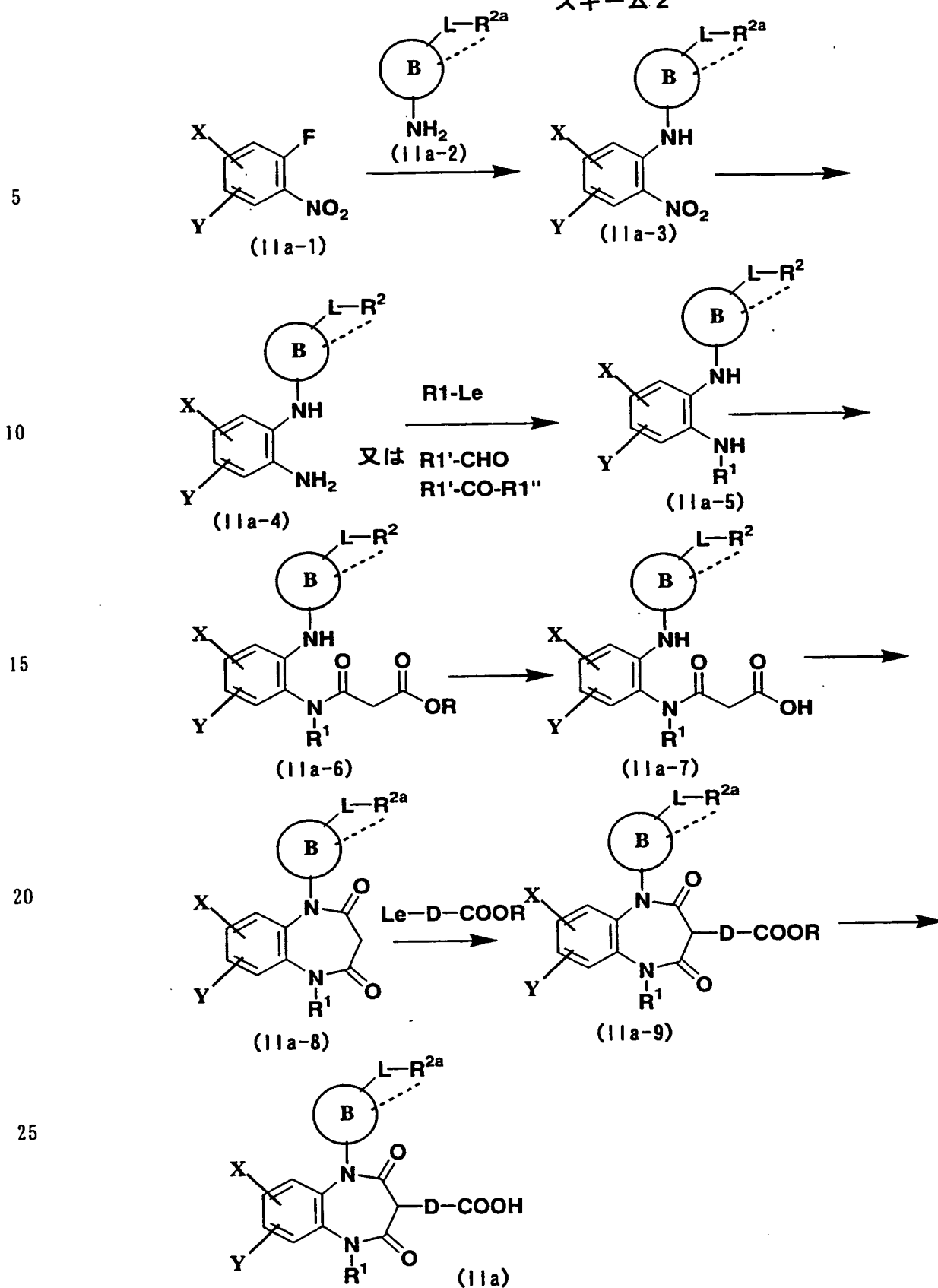
10 等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いる縮合剤としては、

15 例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が用いられる。このとき、式(IIa)で表される化合物またはその塩1モルに対し、式(III)で表される化合物またはその塩は、0.5ないし2モル当量、好ましくは1ないし1.2モル当量用いられ、

20 縮合剤は0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃であり、反応時間は、0.5ないし24時間、好ましくは1ないし5時間である。

前記スキーム1における式(IIa)で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム2の方法によって製造することができる。

スキーム 2



〔スキーム 2 中、Le は脱離基（例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニル
オキシ、トルエンスルホニルオキシ等）を；R' または R'' は R' で表される置換
基を有していてもよい炭化水素基からメチレン鎖を除いた基を；R はそれぞれハロ
ゲン原子または C₁₋₆ アルコキシで置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、C₇₋₁₄
5 アラルキルおよびフェニル基を；その他の記号は前記と同意義を示す。〕

前記スキーム 2 における式 (IIa-3) で表される化合物またはその塩は、式 (IIa-1) で表される化合物またはその塩と式 (IIa-2) で表される化合物を反応させることにより製造することができる。この反応は、例えば無溶媒で、またはエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、
10 ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）等の溶媒中、必要により塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）の存在下に行うことができる。式 (IIa-1) で表される化合物または
15 その塩 1 モルに対して、式 (IIa-2) で表される化合物は 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.8 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0℃ないし 200℃、好ましくは 80℃ないし 150℃である。用いられる塩基は式 (IIa-2) で表される化合物 1 モルに対し、0.5 ないし 5 モル等量、好ましくは 1 ないし 1.5
20 モル等量である。反応時間は 0.5 ないし 48 時間である。好ましくは、0.5 ないし 24 時間である。

前記スキーム 2 における式 (IIa-3) で表される化合物またはその塩から式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒
25 （例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素およびパラジウム系触媒（例えば、金属パラジウム、炭素担持パラジウム等）、ラネーニッケル、白金等の金属触媒を用いる接触還元、または

塩化鉄、塩化錫等の金属または金属塩を用いる還元反応により製造することができる。水素圧は1ないし100気圧、好ましくは1ないし10気圧、反応温度は0ないし200℃、好ましくは10ないし50℃である。(反応時間は0.5ないし48時間、好ましくは0.5ないし12時間である。)

- 5 前記スキーム2における式(IIa-4)で表される化合物またはその塩から式(IIa-5)で表される化合物またはその塩への反応は、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩とハロゲン化炭化水素、スルホン酸エステル等との間の窒素-炭素結合反応、もしくはアルデヒドまたはケトンとの間の還元的アルキル化反応により製造することができる。窒素-炭素結合反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例
- 10 えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒(例えば、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩類および18-Crown-6等のクラウンエーテル類等)あるいは塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、場合によって
- 15 は相間移動触媒および塩基の存在下に行うことができる。式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式 $R'-Le$ で表される化合物は0.5ないし5モル当量、好ましくは0.8ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0℃ないし200℃、好ましくは20℃ないし80℃である。用いられる塩基は式(IIa-4)で表される化合物1モルに対し、0.5ないし5モル等量、好ましくは1ないし1.5モル等量である。反応時間は0.5ないし48時間である。好
- 25 ましくは0.5ないし24時間である。還元的アルキル化反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭

素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と式($R''-CHO$)または($R''-CO-R'''$)で表される化合物またはその塩との間で、例えば接触還元や、金属水素錯化合物(例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下反応することにより製造することができる。このとき、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対し、式($R''-CHO$)または($R''-CO-R'''$)で表される化合物またはその塩は、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量、還元剤は0.3ないし5モル当量、好ましくは0.5ないし1.5モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは10ないし70℃であり、反応時間は、1ないし24時間、好ましくは3ないし15時間である。

前記スキーム2における式(IIa-5)で表される化合物またはその塩から式(IIa-6)で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、マロン酸モノエステルの酸クロリド(例えば、エチルマロニルクロリド等)を反応させることにより製造することができる。式(IIa-5)で示される化合物1モルに対し、ジカルボン酸モノエステルの酸クロリド1ないし10モル等量、好ましくは1ないし2モル等量、反応温度は-20ないし100℃、好ましくは0ないし50℃であり、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。

前記スキーム2における式(IIa-7)で表される化合物またはその塩の製造法は、式(IIa-6)で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、これらの化合物は、式(IIa-6)で表される化合物またはその塩を、例えば鉍酸(例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、

ヨウ素酸、硫酸等)またはアルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等)等の水溶液中、0ないし150℃、好ましくは0ないし20℃の条件下で製造することができる。このときの酸及び塩基の強さとしては、1ないし10規定がよく、好ましくは1ないし2規定である。このときの反応時間は、1ないし24時間、好ましくは2ないし10時間である。

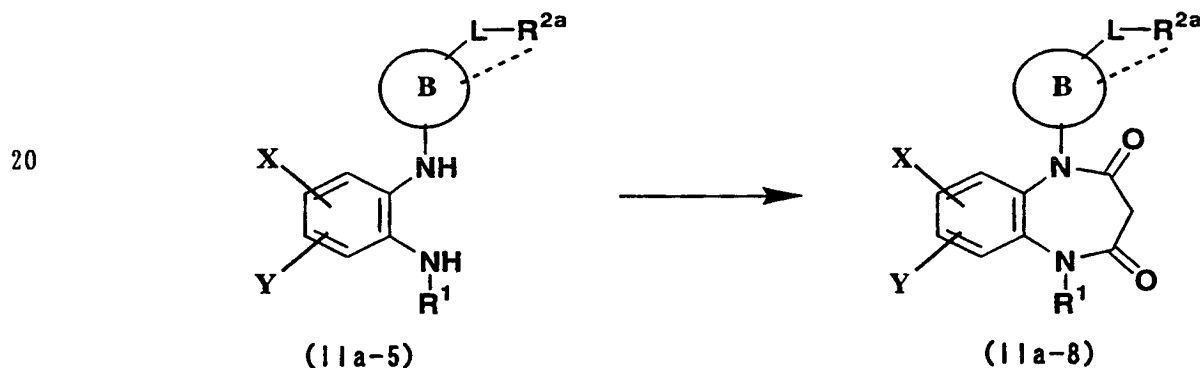
前記スキーム2における式(IIa-8)で表される化合物またはその塩は、式(IIa-7)で表される化合物またはその塩を溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が用いられる。このとき、式(IIa-7)で表される化合物またはその塩1モルに対し、縮合剤は0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃であり、反応時間は、0.5ないし24時間、好ましくは1ないし5時間である。

前記スキーム2における式(IIa-9)で表される化合物の製造法は、式(IIa-8)で表される化合物と式(Le-D-COOR)で表される化合物を、例えば水酸化ナトリウム、アルキルリチウム等の存在下反応させることにより製造することができる。例えば、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、式(IIa-8)で表される化合物1モルに対し、式(Le-D-COOR)で表される化合物を0.5ないし5モル

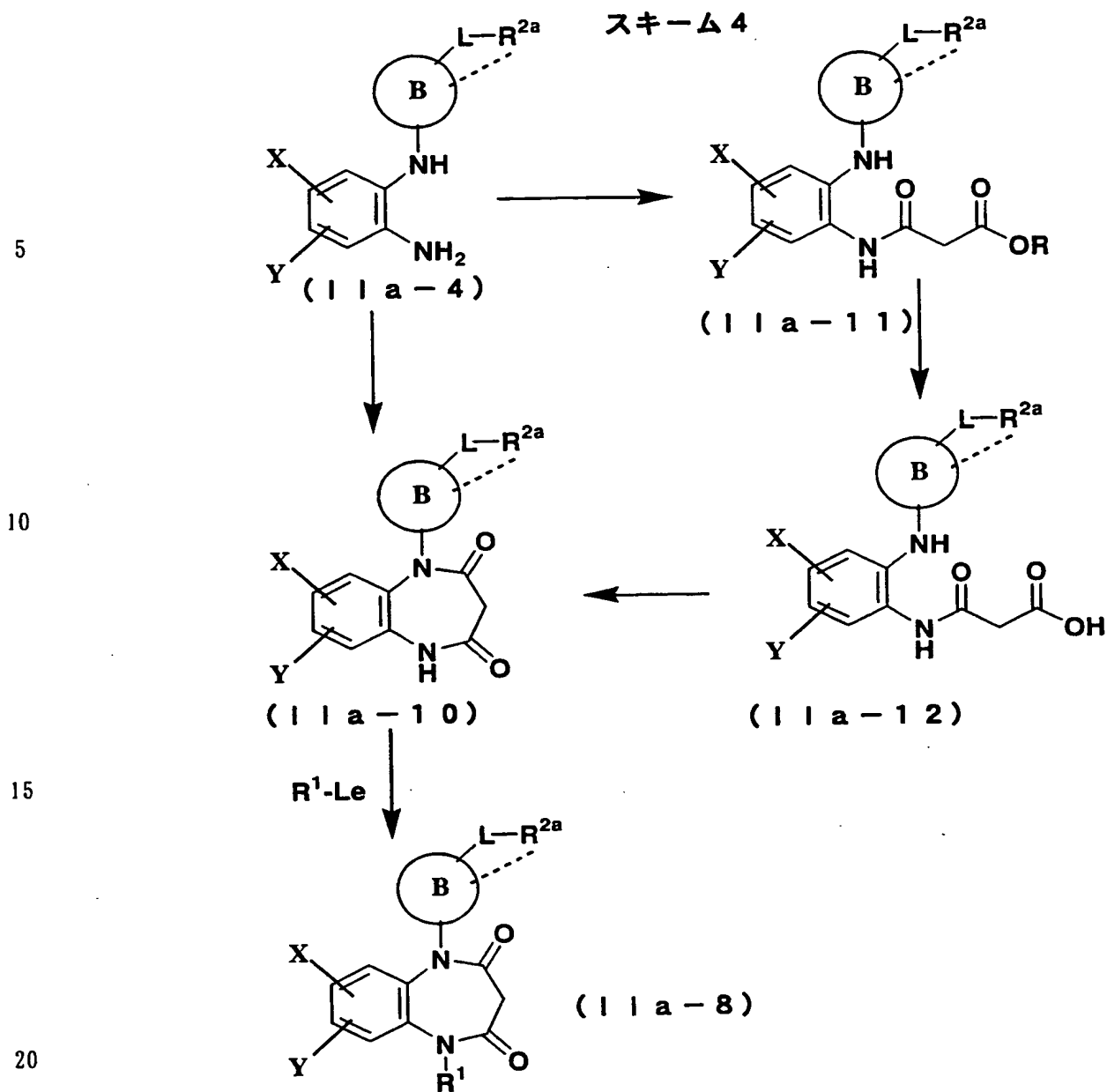
等量、好ましくは1ないし2モル等量用い、水素化ナトリウムや、アルキルリチウムを0.5ないし3モル等量、好ましくは1ないし5モル等量用いる。反応温度は -20°C ないし 100°C 、好ましくは 0°C ないし 30°C 、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。

- 5 前記スキーム2における式(IIa)で表される化合物またはその塩の製造法は、式(IIa-9)で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、これらの化合物は、式(IIa-9)で表される化合物またはその塩を、例えば鉱酸(例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等)またはアルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等)等の水溶液中、 0°C ないし 150°C 、好ましくは 20°C ないし 50°C の条件下で製造することができる。このときの酸及び塩基の強さとしては、1ないし10規定がよく、好ましくは4ないし10規定である。このときの反応時間は、1ないし24時間、好ましくは2ないし10時間である。
- 15 前記スキーム2における式(IIa-8)で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム3、スキーム4で示す方法によっても製造することができる。

スキーム3



スキーム 4



[スキーム 3、スキーム 4 中の記号は前記と同意義を示す。]

すなわち前記スキーム 3 における式 (IIa-8) で表される化合物またはその塩は、式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩を、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル

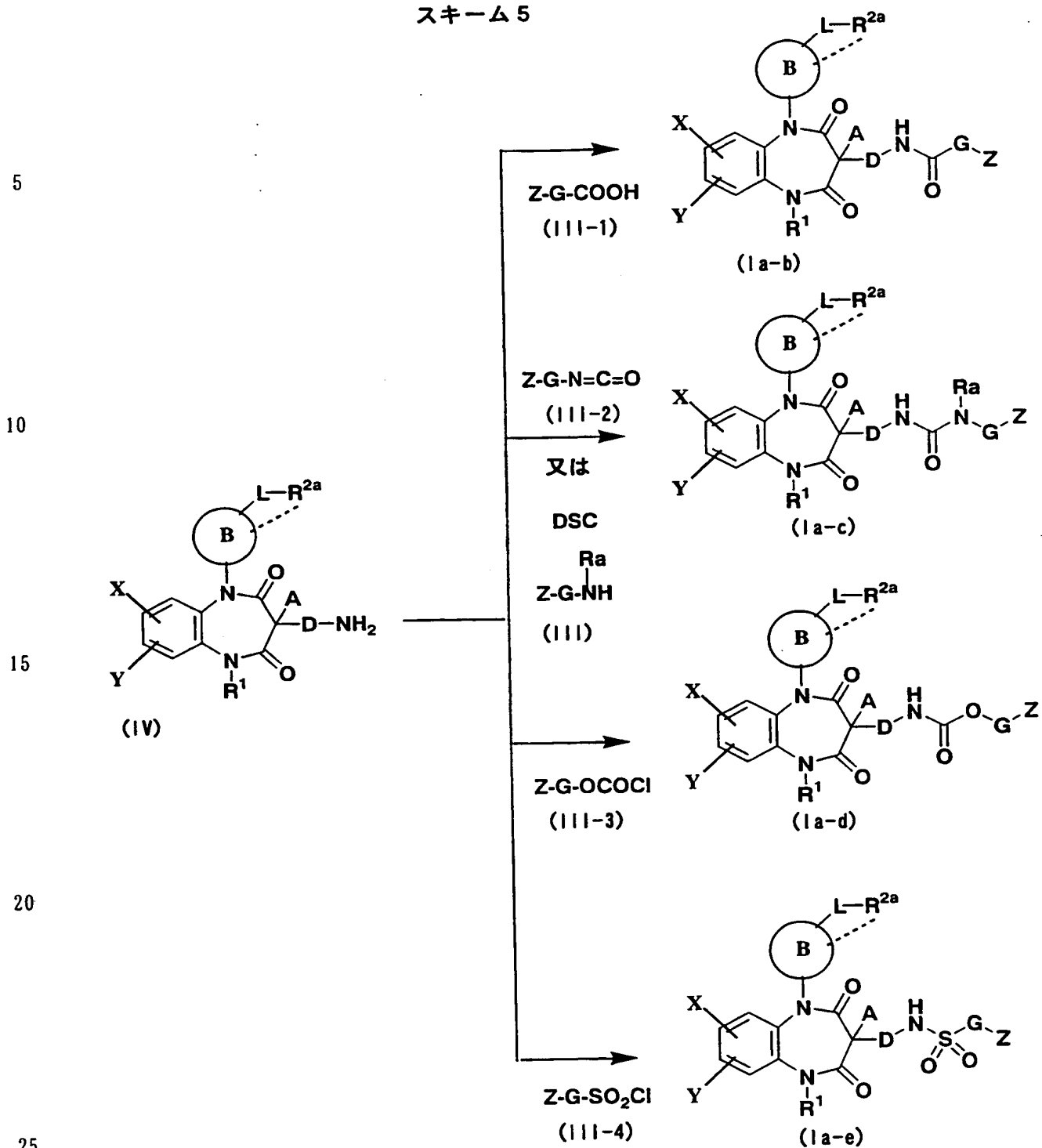
等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、マロニルジクロリドを反応させることにより製造することができる。式(IIa-5)で示される化合物1モルに対し、マロニルジクロリド1ないし10モル等量、好ましくは1ないし2モル等量、反応温度は-20ないし100℃、好ましくは0ないし70℃であり、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。また前記スキーム4における式(IIa-8)で表される化合物またはその塩は、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩を、スキーム2またはスキーム3に示した同様の方法により式(IIa-10)で表される化合物またはその塩を製造中間体として、式($\text{Le}-\text{R}'$)と反応させることによって製造することができる。

- 10 前記スキーム4における式(IIa-10)と式($\text{R}'-\text{Le}$)との反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、
15 ブタノール等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒(例えば、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩類および18-Crown-6等のクラウンエーテル類等)あるいは塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)の存在下に行うことができる。式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式 $\text{R}'-\text{Le}$ で表される化合物は0.5ないし5モル当量、好ましくは0.8ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0℃ないし200℃、好ましくは20℃ないし80℃である。用いられる塩基は式(IIa-4)
20 で表される化合物1モルに対し、0.5ないし5モル等量、好ましくは1ないし1.5モル等量である。反応時間は0.5ないし24時間である。

式(I)で表される化合物またはその塩のうち、式(Ia-b)、(Ia-c)、(Ia-d)、(Ia-e)で表される化合物またはその塩は次のスキーム5に例示

した方法で製造することができる。

スキーム 5



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

前記スキーム 5 における式 (Ia-b) で表される化合物またはその塩は、式 (

IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-1) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、前記スキーム 1 に例示した、式 (Ia-a) で表される化合物またはその塩の製造のときの式 (IIa) で表される化合物またはその塩と式 (III) で表される化合物またはその塩との縮合反応と同様の条件等を用いる。

前記スキーム 5 における式 (Ia-c) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III) で表される化合物と D S C (炭酸 N, N'-ジスクシンイミジル) 等の試薬あるいは (III-2) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等) が用いられる。この反応は、式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (III) で表される化合物と炭酸 N, N'-ジスクシンイミジル等の試薬、あるいは式 (III-2) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

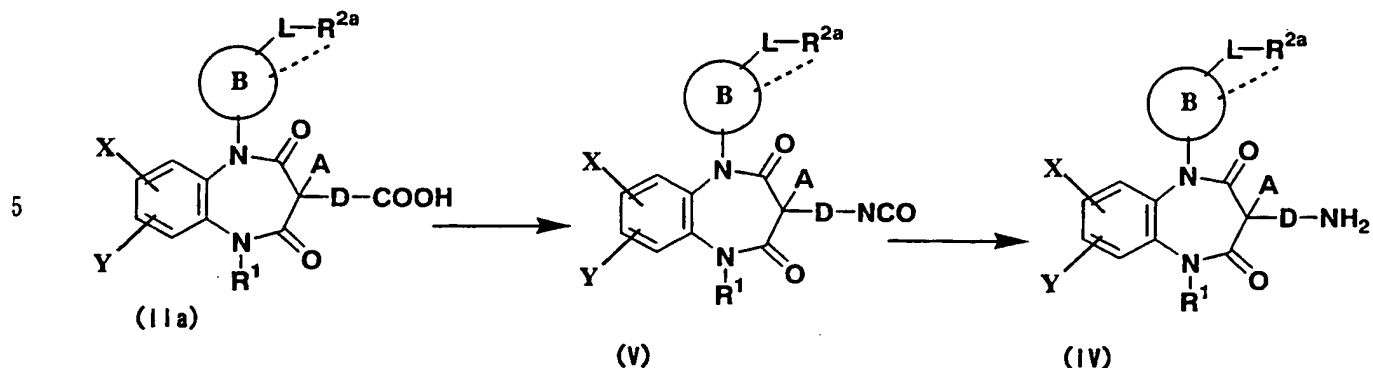
前記スキーム 5 における式 (Ia-d) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-3) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等) が用いられる。この反応

は、式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (III-3) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

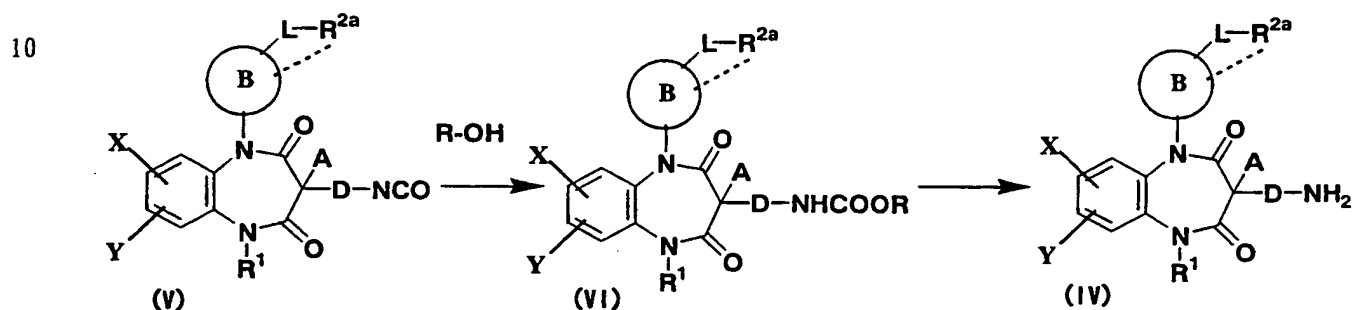
- 5 前記スキーム 5 における式 (Ia-e) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-4) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）
10 、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン等）の存在下に行うことができる。この反応は、式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (III-4) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2
15 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

- 前記スキーム 5 における式 (IV) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 6 の方法によって製造できる。式 (IIa) で表される化合物またはその塩と
20 、溶媒中、塩基の存在下で、ジフェニルホスホリルアジド等と反応させた後、得られたアシルアジド生成物を溶媒中クルチウス (Curtius) 転移反応によりイソシアン酸誘導体 (V) を製造中間体とし、これを酸で処理することにより製造することができる。また式 (IV) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 7 に示すようにイソシアン酸誘導体 (V) をカルバメート誘導体 (VI) にした後、式 (IV) で表される化合物またはその塩を製造することもできる。
25

スキーム 6



スキーム 7



15 [スキーム 6、スキーム 7 中の記号は前記と同意義を示す。]

前記スキーム 6 における式 (IIa) で表される化合物またはその塩とジフェニルホスホリルアジドとの反応において用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。このとき用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。この反応は、式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、ジフェニルホスホリルアジドを 1 ないし 1.0 モル当量、好ましくは 1.5 ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、-20 ないし 50

20 ℃、好ましくは 0 ないし 20 ℃であり、反応時間は、0.5 ないし 5 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間である。

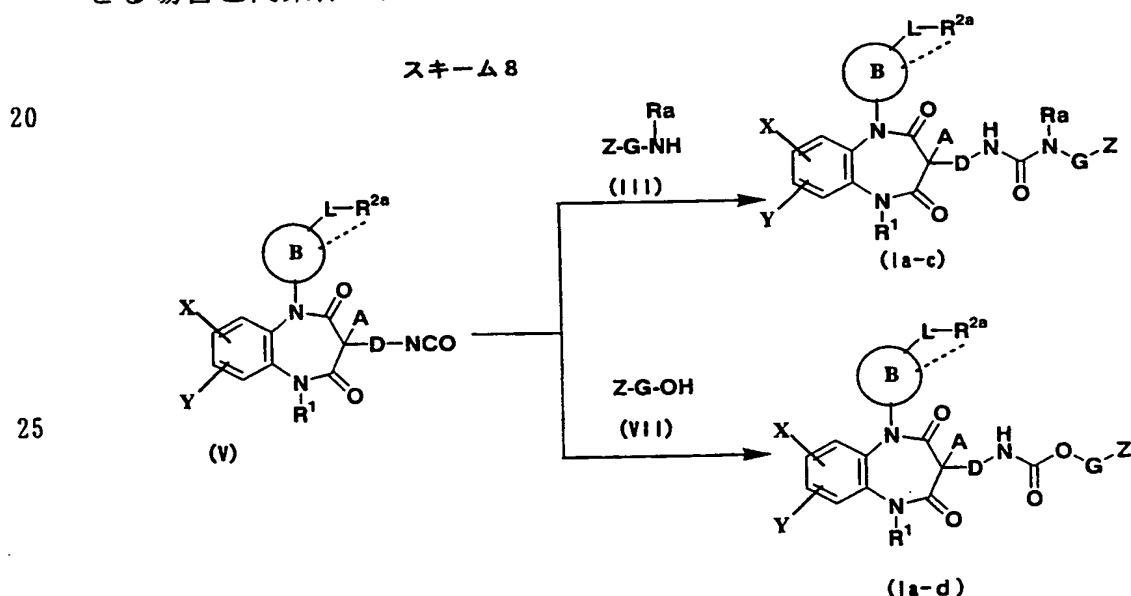
以上の反応により得られた生成物をクルチウス転移反応する場合、用いる溶媒

としては、例えば炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は50ないし200℃、好ましくは80ないし150℃であり、反応時間は0.5ないし12時間、好ましくは1ないし3時間である。

以上の反応により得られた生成物を酸で処理する場合、用いる溶媒としては、例えば水、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、用いる酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられる。このときの反応温度は、20ないし200℃、好ましくは50ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし5時間、好ましくは1ないし2時間である。

前記スキーム5における式(Ia-c)あるいは式(Ia-d)で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム8に例示するように、スキーム6における式(V)で表される化合物と式(III)あるいは式(VII)で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。この場合の式(V)で表される化合物と式(III)あるいは式(VII)で表される化合物との反応は、前記スキーム5における式(IV)で表される化合物またはその塩と式(III-2)で表される化合物とを反応させる場合と同条件で行うことができる。

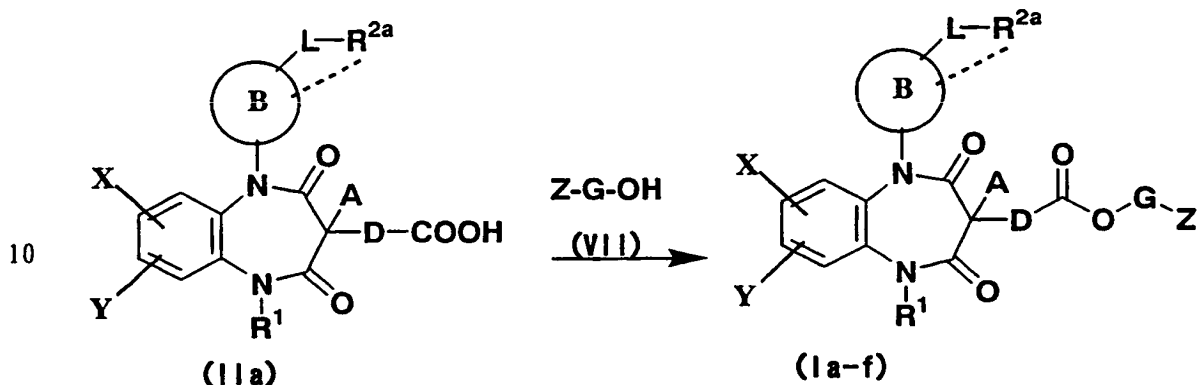
スキーム8



〔スキーム 8 中の記号は前記と同意義を示す。〕

式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (I a-f) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 9 に例示する方法により、式 (IIa) で表される化合物またはその塩と式 (VII) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

スキーム 9



〔スキーム 9 中の記号は前記と同意義を示す。〕

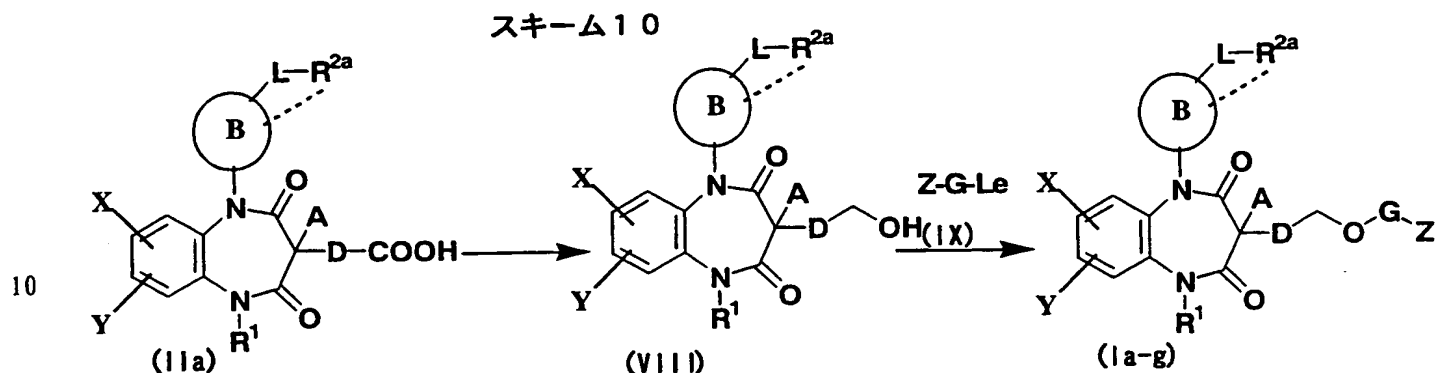
例えば式 (IIa) で表される化合物またはその塩と式 (VII) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要により塩基の存在下、縮合剤を用いることによって製造することができる。用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いられる塩基としては、例えば

20 トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いられる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が挙げられる。この反応は、式 (II) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (VII) で表される化合物またはその塩を、0.5

25 ないし 2 モル当量、好ましくは 1 ないし 1.2 モル当量用い、縮合剤を、0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、0.5 ない

し24時間、好ましくは1ないし5時間である。

式(I)で表される化合物またはその塩のうち、式(Ia-g)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム10で示した方法により、式(VIII)で表される化合物またはその塩と式(IX)で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。



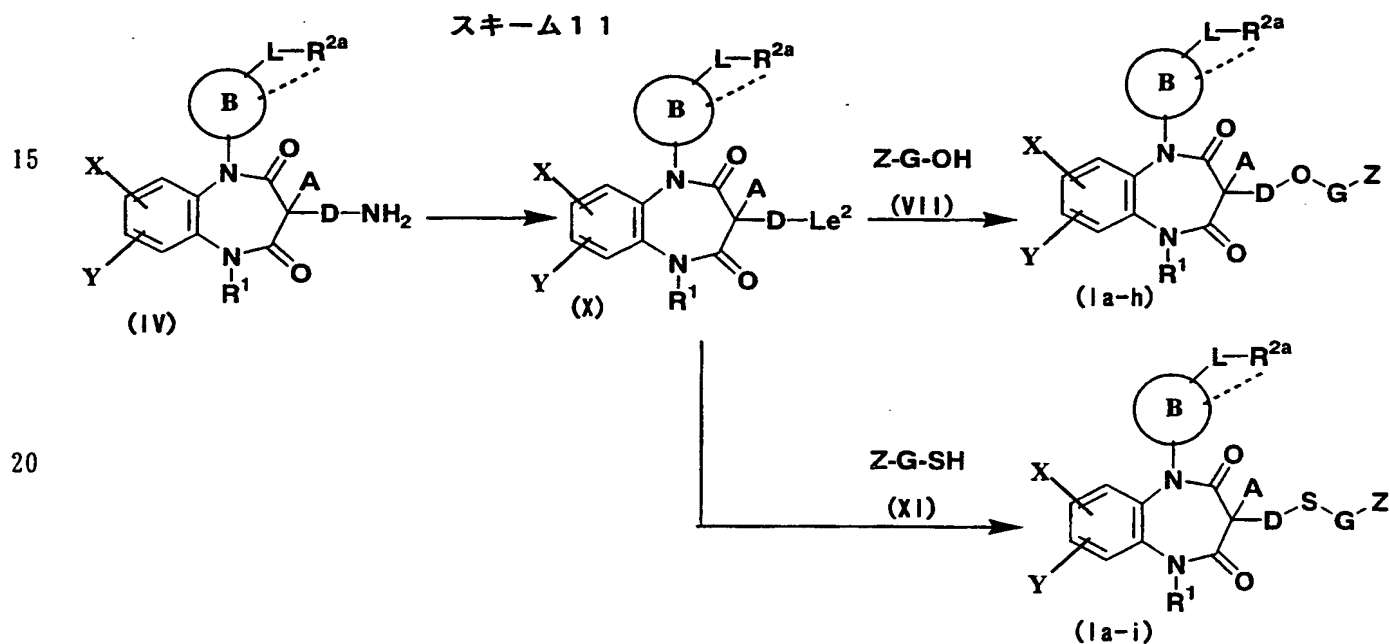
[スキーム10中の記号は前記と同意義を示す。]

式(VIII)で表される化合物またはその塩は、式(IIa)で表される化合物またはその塩を、クロロ炭酸エチル等との反応により混合酸無水物とし、例えばプロトン性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、もしくは非プロトン性溶媒(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)の溶媒中、例えば金属水素錯化合物(例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)で処理することにより製造することができる。この金属水素錯化合物は、式(IIa)で表される化合物またはその塩1モルに対して、0.3ないし5モル当量、好ましくは0.5ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、-20ないし100℃、好ましくは0ないし20℃であり、反応時間は、0.5ないし10時間、好ましくは1ないし3時間である。

式(VIII)で表される化合物またはその塩と式(IX)で表される化合物またはその塩との反応において、用いられる溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等)等であり、必要に応じて、例えば無機塩基(例えば、炭酸水素

ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、有機塩基(例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等)、水素化ナトリウム、フッ化セシウム等を用いてもよい。この反応は、式(VIII)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式(IX)で表される化合物またはその塩を、0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし200℃、好ましくは20ないし100℃であり、反応時間は、10分ないし5時間、好ましくは30分ないし2時間である。

式(I)で表される化合物またはその塩のうち、式(Ia-h)あるいは式(Ia-i)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム11に示した方法等により、式(X)で表される化合物またはその塩と式(VII)あるいは式(XI)で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。



[スキーム11中、Le²はハロゲン(例えば、塩素、臭素、ヨウ素等)、その他の記号は前記と同意義を示す。]

式(X)で表される化合物またはその塩は、式(IV)で表される化合物またはその塩を、例えば塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸中で、式(IV)で表される化合物またはその塩に対して亜硝酸ナトリウムを1ないし5モル当量、好ましくは1

ないし 3 モル当量用いてジアゾ化した後、加熱することにより製造することができる。このときの反応温度は、20 ないし 200℃、好ましくは 50 ないし 100℃

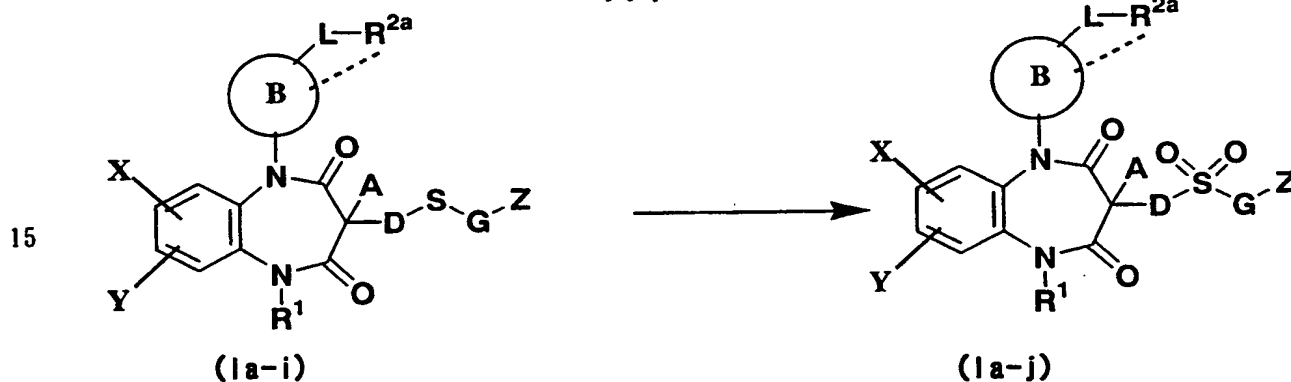
であり、反応時間は、5 分ないし 2 時間、好ましくは 15 ないし 30 分である。式 (X) で表される化合物またはその塩と式 (VII) あるいは式 (XI) で表される化合物

5 物またはその塩との反応は、式 (Ia-g) で表される化合物またはその塩を製造する場合の、式 (VIII) で表される化合物またはその塩と式 (IX) で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。

式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-j) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 12 に示したように、式 (Ia-i) で表される化

10 合物またはその塩を酸化することにより製造することができる。

スキーム 12



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

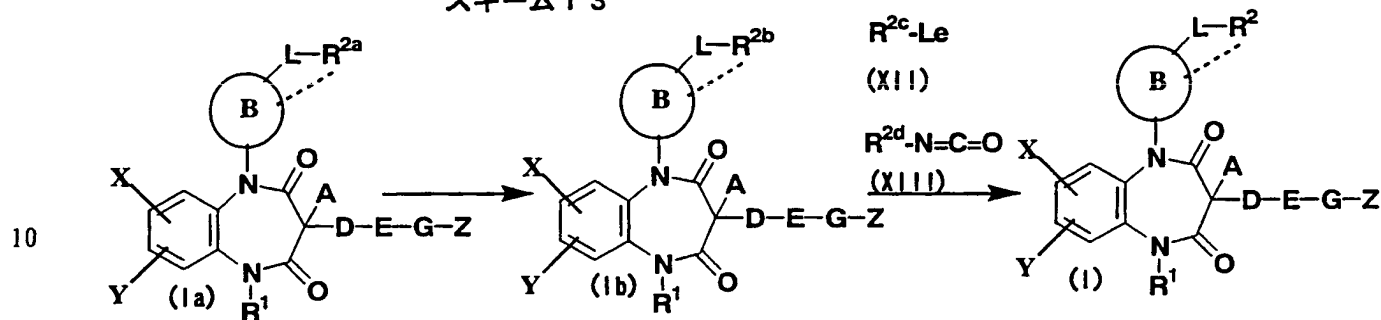
20 この反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、メタクロロ過安息香酸を式 (Ia-i) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、1 ないし 5 モル当量、好ましくは 2 ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、

25 0 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 30℃であり、反応時間は、1 ないし 10 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間である。

式 (I) で表される化合物またはその塩及び式 (Ib) で表される化合物または

その塩は、次のスキーム 13 に例示するように、式 (Ia) で表される化合物またはその塩の保護基を、自体公知の方法によって除去することにより製造することができる。また、式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (Ib) で表される化合物またはその塩と、式 (XII) または式 (XIII) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

スキーム 13



[式中、 R^{2b} は脱保護された R^{2a} 、 R^{2c} 及び R^{2d} はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、水素原子またはアシル基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

保護基の除去において、保護基がtert-ブトキシカルボニル基、トリチル基、ベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）等の溶媒中、例えば塩化水素、臭化水素、塩酸、臭酸、硝酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより保護基を除去することができる。また、保護基がベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸等の溶媒中、例えばパラジウム系触媒（例えば、金属パラジウム、パラジウム/炭素触媒等）を用いて加水分解することにより保護基を除去することができる。この反応において、酸処理を行う場合、反応温度は、 -20 ないし 100°C 、好ましくは 0 ないし 30°C であり、反応時間

は、0.1ないし5時間、好ましくは0.5ないし1時間程度である。この反応において、加水分解する場合、反応温度は、 -20 ないし 150°C 、好ましくは 0 ないし 50°C であり、反応時間は、0.1ないし10時間、好ましくは0.5ないし3時間であり、水素圧は1ないし100気圧、好ましくは1ないし3気圧である。

5 このとき用いる触媒は、式(Ia)で表される化合物またはその塩1モルに対し、0.001ないし0.5モル当量、好ましくは0.01ないし0.1モル当量である。

式(Ib)で表される化合物またはその塩と式(XII)で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム2における、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と式 $\text{R}^1\text{-Le}$ で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。また、式(Ib)で表される化合物またはその塩と式(XIII)で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム5における、式(IV)で表される化合物またはその塩と式(III-2)で表される化合物またはその塩とを反応させ、式(Ia-c)で表される化合物またはその塩を製造するのと同様の条件で行うことができる。

15

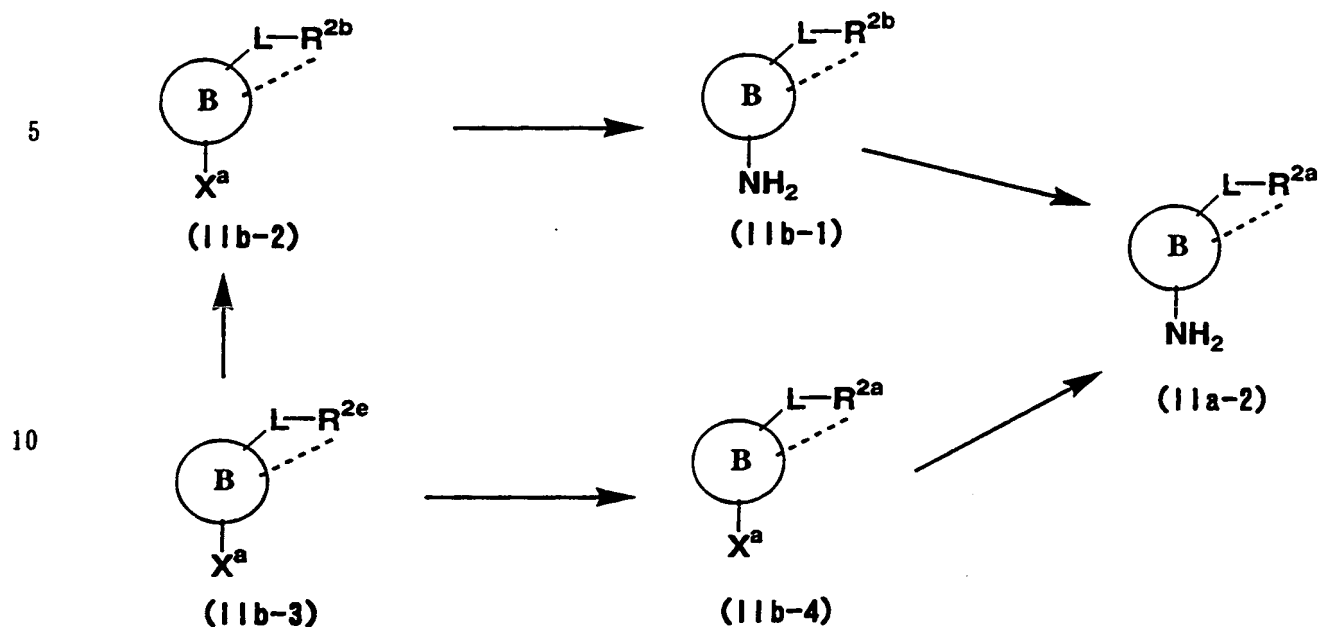
前記スキーム2における式(IIa-2)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム14に例示するように、式(IIb-1)で表される化合物またはその塩を有機合成の分野で公知の方法によって保護基を結合させることにより製造するか、あるいは式(IIb-4)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法によりに置換基 X° を置換基 NH_2 に変換することにより製造することができる。

20

また式(IIb-1)で表される化合物またはその塩は式(IIb-2)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 X° を置換基 NH_2 に変換することにより製造できる。式(IIb-2)で表される化合物またはその塩は式(IIb-3)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 $\text{R}^{2^{\circ}}$ を置換基 R^{2^b} に変換することにより製造することができる。式(IIb-4)で表される化合物またはその塩は式(IIb-3)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 $\text{R}^{2^{\circ}}$ を置換基 R^{2^a} に変換することにより製造することができる。

25

スキーム 14



[式中、 R^{2b} は脱保護された R^{2a} 、 R^{2e} は R^{2a} あるいは R^{2b} に変換可能な置換基、 X^a は NH_2 に変換可能な置換基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

本発明の原料化合物及び製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が進行するかぎりにおいては、特に限定されるものではない。これらの化合物の塩としては、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、有機塩基塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピペリジン塩、エタノールアミン塩等）、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が用いられる。また、本発明の原料化合物及び製造中間体は、常法にしたがって単離することができるが、単離することなくそのまま次の反応工程の原料として用いることもできる。

前記本発明の各反応において、化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基

、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられているような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンジル基、 t -ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、 9 -フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル基、フタロイル基、 N , N -ジメチルアミノメチレン基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル等）、フェニル基、シリル基、ベンジル基、アリル (allyl) 基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、アリル (allyl) 基、 t -ブチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例えば、ベンジル等）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、ピラニル基、フラニル基、トリアルキルシリル基等が用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル等）、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基（例えば、ベンジル等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

これらの保護基の除去方法としては、自体公知またはこれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、 N -

メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

かくして得られる本発明の化合物 (I) またはその塩は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶媒から単離、精製することができる。

なお、本発明の化合物 (I) またはその塩がジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、通常の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物 (I) またはその塩がラセミ体である場合には、通常的光学分割手段により d 体、l 体に分離することができる。

本発明で用いられるソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物またはそのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。

ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

本発明で用いられるソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化する化合物をいう。ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグとしては、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物から製造することができる。

また、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載

されているような、生理的条件下でソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化するものであってもよい。

また、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。更に、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物は同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）などで標識されていてもよい。

前記のソマトスタチン受容体機能調節とは、ソマトスタチン受容体の機能を活性化または抑制することを示し、ソマトスタチン受容体の機能の活性化とはソマトスタチン受容体の伝達系を活性化することを示し、かかる作用を有する物質はソマトスタチン受容体リガンド、ソマトスタチン受容体リガンド作用剤、ソマトスタチン受容体アゴニスト、ソマトスタチン受容体のコアアクティベーター（co-activator）の作用剤などとして適用することが可能であり、ソマトスタチン受容体にリガンドが作用することにより生じるレスポンスと同様のレスポンスが得られる物質であれば何れのものであってもよい。

また、ソマトスタチン受容体機能の抑制とは、ソマトスタチン受容体の伝達系を抑制することを示し、かかる作用を有する物質は、ソマトスタチン受容体アンタゴニストなどとして適用することが可能であり、ソマトスタチン受容体にリガンドが作用することにより生じるレスポンスを抑制し得る物質であれば何れのものであってもよい。

以上のソマトスタチン受容体機能調節作用のうち、好ましくは、ソマトスタチン受容体作動作用（アゴニスト作用）である。

本発明の化合物（I）またはその塩は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）の様々な予防薬として、診断薬として、あるいは治療薬として用いることができる。本発明の化合物（I）またはその塩は、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌を抑制あるいは調節する。ホルモンとしては、例えば成長ホルモン（GH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、プロラクチン、インスリン、グルカゴン等が挙げられる。増殖因子としては、例えばIGF-1等が挙げられる。

。生理活性物質としては、例えばバソアクティブインテスティナルポリペプチド（VIP）、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1、アミリン、サブスタンス-P、CGRP、CCK（コレシストキニン）、アミラーゼ等が挙げられる。また、前記「生理活性物質」にはインターロイキン類やTNF- α 等のサイトカインが含まれる。また、これらの化合物はソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。これらの細胞内情報伝達系としては、アデニレートシクラーゼ、K⁺チャンネル、Ca²⁺チャンネル、蛋白質脱りん酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、Na⁺/H⁺交換系、ホスホリパーゼA₂、NF- κ B等の転写因子が関与する細胞内情報伝達系等が含まれる。また、これらの化合物及びその塩はソマトスタチンが関与する直接的あるいは間接的な細胞増殖抑制作用あるいはアポトーシス作用を調節する。したがって、本発明の化合物（I）またはその塩は、これらのホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌の異常を伴う疾患、これら細胞内情報伝達系の異常（例えば過度の亢進あるいは抑制を伴う疾患）、あるいは細胞増殖制御の異常を伴う疾患に有用である。具体的には、例えば（1）先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性（非機能性）下垂体腫瘍、異所性ACTH（アドレノコルチコトロピン）産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイド等の腫瘍の治療薬、（2）インスリン依存性あるいは非依存性糖尿病あるいはこれらの糖尿病に関連した種々の疾患、例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症等の治療薬、（3）高インスリン血症の改善あるいは食欲の抑制等による肥満、過食症等の治療薬、（4）消化管における外分泌を抑制あるいは調節することから、例えば急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症等の治療薬、（5）ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤、例えばガストリン分泌昂進の抑制剤、（6）内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、（7）小腸の吸収能低下、分泌昂進あるいは消化管の運動能異常に起因する下痢（例えば、short bowel 症候群等）、癌化学療法等の薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP産生腫

瘍等の神経内分泌腫瘍に起因する下痢、A I D Sに起因する下痢、骨髄移植等に伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢及び好酸球増加症に起因する下痢等の治療薬、（８）ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患等の治療薬、（９）インスリンあるいはI G F - 1あるいはその他の増殖因子に増殖依存性を有する種々の癌、あるいはその他の理由に起因する細胞増殖抑制の異常による腫瘍あるいは癌（例えば、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌等）、白血球（例えば、好塩基性白血球の白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫等）等の治療薬（これらの癌に用いられる治療薬は、単独あるいは他の制癌剤、例えばタモキシフェン、L H R Hアゴニスト、L H R Hアンタゴニスト、インターフェロン α 、インターフェロン β 及びインターフェロン γ 、インターロイキン 2 等と併用して用いることができる）、（１０）肥大性心筋症、動脈硬化、心弁膜症、心筋梗塞（特に、経皮経管冠動脈形成術後の心筋梗塞）、再血管形成の予防・治療薬、（１１）食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、（１２）免疫系に作用する生理活性物質（例えば、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカイン等）の分泌の抑制あるいは調節することから、例えば全身性あるいは局所性の炎症に伴う疾患、例えば、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー（例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等）等の治療薬、（１３）神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば痴呆症（例えば、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆等）、頭痛、片頭痛、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症等の治療薬、（１４）鎮痛薬、（１５）急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、A I D S感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、

骨粗鬆症、骨ペーチェット症、逆流性食道炎、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎等の治療薬、（１６）臓器移植、火傷、創傷、脱毛症等の治癒、（１７）眼疾患（例えば、緑内障等）、（１８）本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して放射性物質（例えば、 ^{125}I 、 ^{111}In 等）を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、及び（１９）本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲティング等に用いることができる。

- 10 本発明の化合物（I）またはその塩は、原末のままでも用いられるが、通常、適量の医薬製剤用担体とともに、常法に従って製剤化される。該「医薬製剤用担体」としては、例えば賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、D-マンニトール、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等）、結合剤（例えば、デキストリン、ゴム類、アルファ化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等）、増粘剤（例えば、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸誘導体等）、崩壊剤（例えば、カルボキシルメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化澱粉等）、溶剤（例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等）、分散剤（例えば、ツイーン 80、HCO 60、ポリエチレングリコール、カルボキシルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁
- 15
- 20
- 25 化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース等）、無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、グリセリン等）、緩衝剤（例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭

- 酸塩、クエン酸塩等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味類、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等)及び保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等が用いられる。前記医薬製剤用担体を含んでいてもよい本発明の医療用の予防・治療剤は、各種疾病を予防・治療するために必要な量の本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩を含有する。本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩の本発明製剤中の含有量は、通常、製剤全体の0.1ないし100重量%である。剤型の具体例としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤(マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、細粒剤、散剤、点滴剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤、座剤、トローチ剤、パップ剤等が用いられる。これらの製剤は常法(例えば、日本薬局方第12改正に記載の方法等)に従って調製される。
- 15 本発明中の主な製剤の製造法を以下に示すが、もちろんこれらに限定されるものではない。

(1) 錠剤

- 本発明の化合物をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒状とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型する。次いで、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性等の目的のために、適当なコーティング剤で剤皮を施されていてもよい。

(2) 注射剤

- 本発明の化合物の一定量を、必要により安定剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を加えて、注射用水等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定用量とする。

(3) 座剤

油脂性基剤、水溶性基剤、またはそのほかの適当な物質を基剤とし、必要ならば

乳化剤、懸濁剤等を加え、これに本発明の化合物を加え、混和して均等にした後、適当な形状とする。

(4) カプセル剤

5 本件の化合物及び適当な賦形剤等の添加剤を均等に混和したもの、または適当な方法で粒状としたもの、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を施したものを、そのまままたは軽くカプセルに充填する。

本発明の医薬製剤は、低毒性で安全性が高く、優れたソマトスタチン受容体作動作用を有するので、前記疾患の予防・治療薬として有用である。

10 前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数等により変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の先端巨大症患者、糖尿病合併症、難治性下剤、糖尿病又は肥満に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の化合物 (I) の有効量として、通常、0.001ないし20mg/kg体重、
15 重、好ましくは、0.2ないし3mg/kg体重であるが、非経口投与の場合、他の活性成分との合剤あるいは他の医薬製剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間及び間隔等の状況によって決定されるものであり、医者
20 随時変更が可能である。

前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、直腸内、膈内及び腹腔内等への投与を含む。

前記医薬製剤の投与期間及び間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり
25 、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与等の方法がある。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回（特に1日1ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、長時間かけて点滴静注することも可能である。

本発明は、さらに下記の実施例、実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。参考例、実施例中の略号は次の意味を有する。

- 5 s : シングレット、d : ダブレット、t : トリプレット、q : クワルテット、d
d : ダブルダブレット、dt : ダブルトリプレット、m : マルチプレット、bs :
幅広いシングレット、J : カップリング定数、室温 : 0 ~ 30 °C

実施例 1

- 10 N-(2-フルオロベンジル) -1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)
-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトア
ミド 塩酸塩

(1) (4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル

- 15 4-アミノベンジルアミン(24.3 g, 199 mmol)のテトラヒドロフラン(400 ml)の氷
冷した攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(43.9 g, 199 mmol)を滴下した。得ら
れた反応混合物を0°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、残留物を酢酸
エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下
留去した後、残留物をヘキサンから結晶化してろ取した。(4-アミノベンジル)カル
バミド酸 tert-ブチルエステル(41.9 g, 94.8 %)の結晶を得た。

- 20 融点 69-70°C。

¹H-NMR(CDC1₃) δ : 1.47(9H, s), 3.62(2H, bs), 4.19(2H, d, J=5.8Hz), 4.73(1H,
bs), 6.65(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.6Hz).

- 25 (2) [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル
(4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(89.2 g, 401 mmol), o-
フルオロニトロベンゼン(56.7 g, 401 mmol)と炭酸カリウム(55.4 g, 401 mmol)
の混合物を、窒素雰囲気下140°Cで2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エ
チルで希釈し、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルの結晶 (36 g, 26 %) を得た。

融点 121-123°C

元素分析値 $C_{18}H_{21}N_3O_4$ として

5 理論値: C, 62.96; H, 6.16; N, 12.24.

実測値: C, 62.71; H, 6.05; N, 12.12.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 4.34 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.92 (1H, bs), 6.78 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.18-7.37 (6H, m), 8.21 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.47 (1H, bs).

10 (3) [4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (36 g, 105 mmol) のエタノール溶液に 10% 炭素担持パラジウム (4 g) を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に 4 時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留した固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して [4-(2-アミノ

15 フェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (29.5 g, 89.9 %) の結晶を得た。

融点 117-119°C

元素分析値 $C_{18}H_{23}N_3O_2$ として

理論値: C, 68.88; H, 7.40; N, 13.41.

20 実測値: C, 69.09; H, 7.55; N, 13.48.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 3.78 (2H, bs), 4.21 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.73 (1H, bs), 5.19 (1H, bs), 6.69-7.15 (8H, m).

(4) [4-[2-(4-ピフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

25

[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (29.5 g, 94.1 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒドのエタノール溶液 (500 ml) に酢酸 (5.4 ml, 94 mmol) を添加した。得られた混合物を 0°C で 30 分攪拌した後、シアノ

水素化ホウ素ナトリウム (7.1 g, 117 mmol) を添加した。その後、0℃で1時間、室温で30分撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (40.5 g, 90 %) の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 4.21 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.39 (2H, s), 4.75 (1H, bs), 5.12 (1H, bs), 6.68-7.59 (16H, m).

(5) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (40.5 g, 84.4 mmol) のテトラヒドロフラン (500 ml) の氷冷した撹拌溶液に炭酸カリウム (14.0 g, 101 mmol) を添加した。次いでマロニルジクロリド (14.1 g, 101 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) を滴下した。得られた混合物を0℃で1時間、その後室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (5.9 g, 13 %) の結晶を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 3.54 (2H, s), 4.32 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.95 (1H, bs), 6.89-7.34 (8H, m), 9.27 (1H, bs).

(6) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (5.9 g, 10.8 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (120 ml) の撹拌溶液に60% 油性水素化ナトリウ

ム(1.3 g, 32.4 mmol)を添加した。室温で5分攪拌後、ブロモ酢酸メチル(2.0 ml, 21.6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌後、2時間かけて少量ずつ60% 油性水素化ナトリウム(1.3 g, 32.4 mmol)とブロモ酢酸メチル(3.1 ml, 32.4 mmol)を添加した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル(5.6 g, 84 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.44(9H, s), 3.18(2H, dd, J=1.6Hz, 7Hz), 3.71(3H, s), 3.96(1H, t, J=7Hz), 4.22(2H, d, J=5.6Hz), 4.74(1H, bs), 4.78(1H, d, J=14.8Hz), 5.84(1H, d, J=14.8Hz), 6.60-7.59(17H, m).

(7) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル(5.6 g, 9.0 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)とメタノール(150 ml)の攪拌溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(40 ml, 40 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(5.4 g, 40mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(3.5 g, 64 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.44(9H, s), 3.21(2H, d, J=7Hz), 3.92(2H, t, J=7Hz), 4.21(2H, d, J=5.6Hz), 4.76(1H, bs), 4.78(1H, d, J=14.6Hz), 5.82(1H, d, J=14.6Hz), 6.60-7.59(17H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカル

ボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.13 g, 0.22 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン (0.028 ml, 0.24 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.04 ml, 0.26 mmol), トリエチルアミン (0.037 ml, 0.26 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で48時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (135 mg, 86 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 3.03 (2H, d, J=7.0Hz), 4.07 (2H, d, J=7.0Hz), 4.22 (2H, d, J=5.8Hz), 4.40-4.61 (2H, m), 4.71 (1H, bs), 4.77 (1H, d, J=14.6Hz), 5.82 (1H, d, J=14.6Hz), 6.31 (1H, t, J=5.8Hz), 6.59-7.59 (21H, m).

(9) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (165 mg, 0.23 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で 30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (140 mg, 93 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₈H₃₄N₄O₃ClF·2H₂O として

理論値: C, 66.61; H, 5.59; N, 8.18.

実測値: C, 66.37; H, 5.66; N, 7.93.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.914 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.92-3.99 (3H, m), 4.30 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.78-7.86 (21H, m),
5 8.41 (3H, bs), 8.63 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$).

実施例2, 3は実施例1の(7)より同様にして合成した。

実施例2

N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-
10 2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド
塩酸塩

(1) N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボ
ニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾ
ジアゼピン-3-アセトアミド

15 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル
) -2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.2 g,
0.33 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の氷冷した攪拌溶液に、o-クロロベ
ンジルアミン (51 mg, 0.36 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.060 ml, 0.4mmol),
トリエチルアミン (0.055 ml, 0.4mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時
20 間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫
酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから
固形化して N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシ
カルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-
ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (150 mg, 65 %) の非結晶性固体を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 3.04 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.07 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
4.21 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.45-4.56 (2H, m), 4.73 (1H, bs), 4.77 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$),
5.81 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.41 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.57 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.80 (1H, d,
 $J=8.4\text{Hz}$), 7.04-7.55 (18H, m).

(2) N-(2-クロロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5 N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (160 mg, 0.22 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-クロロ

10 ベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (140 mg, 97 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.65-2.84 (2H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 4.11 (2H, d, J=5.8Hz), 4.84 (1H, d, J=15.4Hz), 5.44 (1H, d, J=15.4Hz), 6.56-7.44 (20H, m), 7.62 (1H, d, J=7.8Hz), 8.14 (3H, bs), 8.47 (1H, t, J=6.2Hz).

15

実施例3

N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

20 (1) N-(2-メトキシベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.2 g, 0.33 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の氷冷した攪拌溶液に、o-メトキシベンジルアミン (50 mg, 0.36 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.060 ml, 0.4 mmol), トリエチルアミン (0.055 ml, 0.4 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時

25

間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (145 mg, 61 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 2.99 (2H, d, J=6.6Hz), 3.86 (3H, s), 4.06 (1H, t, J=6.6Hz), 4.21 (2H, d, J=6.6Hz), 4.39-4.47 (2H, m), 4.71 (1H, bs), 4.74 (1H, d, J=15.2Hz), 5.82 (1H, d, J=15.2Hz), 6.41 (1H, t, J=5Hz), 6.56 (2H, d, J=8.4Hz), 6.77-7.40 (19H, m).

10

(2) N-(2-メトキシベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (145 mg, 0.21 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (130 mg, 98 %) の非結晶性固体を得た。

15

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.89-2.96 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.96-4.06 (3H, m), 4.13-4.31 (3H, m), 5.05 (1H, d, J=15Hz), 5.67 (1H, d, J=15Hz), 6.77-7.68 (20H, m), 7.85 (1H, d, J=8.4Hz), 8.30 (3H, bs), 8.46 (1H, t, J=5.0Hz).

25

実施例4

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-ア

セトアミド 塩酸塩

(1) N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (5.00 g, 16.0 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) の氷冷した攪拌溶液にトリエチルアミン (2.45 ml, 17.6 mmol) およびエチルマロニルクロリド (2.25 ml, 17.6 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を添加した。得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した後、トリエチルアミン (0.446 ml, 3.20 mmol) およびエチルマロニルクロリド (0.410 ml, 3.20 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を追加した。反応液を 0℃ で 10 分間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル (3.70 g, 98.0 %) の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.46 (9H, s), 3.45 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.21 (2H, d, J=4.4 Hz), 4.75 (1H, bs), 5.84 (1H, bs), 6.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.05-7.31 (5H, m), 7.77 (1H, d, J=7.0 Hz), 9.20 (1H, bs).

(2) N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸

N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル (6.60 g, 15.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) とメタノール (90 ml) の氷冷した攪拌溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (33 ml, 33 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ で 10 分間、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫酸水素カリウム (4.49 g, 33 mmol) を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 (5.98 g, 97.2 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.45 (9H, s), 3.36 (2H, s), 4.16 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.03 (1H, bs), 6.60 (1H, bs), 6.70 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.01–7.25 (5H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 9.04 (1H, bs).

- 5 (3) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 (5.88 g, 14.7 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (250 ml) の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン (1.80 g, 14.7 mmol) と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (8.47 g, 44.2 mmol) を添加した。得られた混合物を0℃で15分間、室温で18時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (6.11 g, 58.2 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.46 (9H, s), 3.54 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.93 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.90–7.52 (8H, m), 8.93 (1H, bs).

- 20 (4) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (2.0 g, 5.2 mmol) のアセトニトリル (100 ml) の攪拌懸濁液にベンジルトリエチルアンモニウム クロリド (0.56 g, 2.4 mmol), 粉末状炭酸カリウム (1.8 g, 13 mmol) とブromo酢酸メチル (0.83 ml, 8.7 mmol) を添加した。反応混合物を90℃で1.5時間攪拌後、反応液を冷却して不溶物をろ別した。ろ液を減圧下濃縮して残留物に水に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (1.4 g, 62 %) の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 3.53(1H, d, J=12.0Hz), 3.61(1H, d, J=12.0Hz),
5 3.78(3H, s), 4.32(2H, d, J=6.0Hz), 4.61(1H, d, J=17.2Hz), 4.80(1H, d, J=17.2Hz), 4.86(1H, bs), 6.95(1H, d, J=8.2Hz), 7.11-7.36(7H, m).

(5) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢

10 酸 ベンジルエステル

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (2.0 g, 4.7 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム (410 mg, 10 mmol) を添加した。室温で10分攪拌後、プロモ酢酸ベンジル
15 (0.89 ml, 5.6 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
20 -3-酢酸 ベンジルエステル (1.3 g, 46 %) の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 3.05-3.33(2H, m), 3.74(3H, s), 3.99(1H, t, J=7.4Hz), 4.32(1H, d, J=5.8Hz), 4.53(2H, d, J=17.6Hz), 4.84(1H, bs), 4.88(1H, d, J=17.6Hz), 5.09(1H, d, J=12.6Hz), 5.16(1H, d, J=12.6Hz), 6.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.11-7.33(12H, m).

25

(6) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸ベンジルエステル(1.3 g, 2.1 mmol)のメタノール(30 ml)の攪拌懸濁液に5% 炭素担持パラジウム(0.13 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水

5 素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(1.1 g, 98%)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 3.01-3.32(2H, m), 3.74(3H, s), 3.93(1H, t, J=7.0Hz), 4.31(2H, bs), 4.56(1H, d, J=17.2Hz), 4.88(1H, d, J=17.2Hz), 4.93(1H, bs), 6.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.13-7.36(7H, m).

10

(7) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-アセトアミド

15

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(1.1 g, 2.11 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.29 ml, 2.5 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.41 ml, 2.7 mmol), トリエチルアミン(0.382 ml, 2.74 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で1時間、室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(960 mg, 73.3%)の非結晶性固体を得た。

20

25

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 2.86-3.11(2H, m), 3.73(3H, s), 4.07(1H, t, J=7.0Hz), 4.32(2H, d, J=5.6Hz), 4.74(2H, t, J=5.2Hz), 4.72(1H, d, J=17.2Hz),

4. 87 (1H, bs), 4. 90 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 6. 29 (1H, bs), 6. 94-7. 33 (12H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(カルボキシメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

- 5 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0. 71 g, 1. 15 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (10 ml) の攪拌溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2. 3 ml, 2. 3 mmol) を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水
- 10 と硫酸水素カリウム (0. 313 g, 2. 30 mmol) を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(カルボキシメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0. 69 g, 99. 3 %) の油状物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1. 44 (9H, s), 2. 84 (1H, dd, $J=5. 8, 15. 0\text{Hz}$), 3. 05 (1H, dd, $J=7. 6, 15. 0\text{Hz}$), 4. 04 (2H, dd, $J=5. 8, 7. 6\text{Hz}$), 4. 18 (2H, bs), 4. 31-4. 57 (3H, m), 4. 97 (1H, d, $J=17. 2\text{Hz}$), 5. 39 (1H, bs), 6. 55 (1H, bs), 6. 74-7. 42 (17H, m).

- (9) N-(2-フルオロベンジル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド
- 20

- N-(2-フルオロベンジル)-5-(カルボキシメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (200 mg, 0. 331 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2
- 25 ml) の攪拌溶液に、アニリン (0. 0603 ml, 0. 662 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (4. 0 mg, 0. 0331 mmol) と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (95. 2 mg, 0. 497 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトア

ミド (168 mg, 74.7 %) の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, bs), 2.93-3.19 (2H, m), 4.12 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.23 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.37 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 4.41-4.58 (2H, m), 4.75 (1H, bs), 4.85 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.35 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.92-7.55 (17H, m).

10 (10) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-

15 1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (128 mg, 0.29 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-

20 3-アセトアミド 塩酸塩 (110 mg, 94 %) の結晶を得た。

融点 $212-215^\circ\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{ClF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 60.78; H, 5.41; N, 10.74.

実測値: C, 60.73; H, 5.48; N, 10.79.

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.86 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.94 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.07 (2H, bs), 4.28 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.72 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.02-7.68 (16H, m), 8.39 (3H, bs), 8.60 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例5

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

- 5 (1) 5-(4-ニトロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(1.8 g, 4.7 mmol)のアセトニトリル(100 ml)の攪拌懸濁液にベンジルトリエチルアンモニウム クロリド(0.5 g, 2.2 mmol), 粉末状炭酸カリウム(1.6 g, 11.8 mmol)と4-ニトロベンジルクロリド(1.4 g, 7.9 mmol)を添加した。反応混合物を90℃で2時間攪拌後、反応液を冷却して不溶物をろ別した。ろ液を減圧下濃縮して残留物に水に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ニトロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(1.9 g, 79 %)の油状物を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47(9H, s), 3.60(2H, s), 4.30(2H, d, J=6.2Hz), 4.89(1H, bs), 4.93(1H, d, J=15.4Hz), 5.77(1H, d, J=15.4Hz), 6.82(2H, d, J=8.4Hz), 6.89(2H, d, J=8.2Hz), 7.08-7.42(7H, m), 8.14(2H, d, J=8.8Hz).

20

- (2) 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ニトロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(1.7 g, 3.2 mmol)のメタノール(50 ml)の攪拌懸濁液に5% 炭素担持パラジウム(0.2 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼ

25

ピン(1.2 g, 79 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(9H, s), 3.50(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.70(2H, bs), 4.26(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.53(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.83(1H, bs), 5.75(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.51(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.67(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.17-7.28(3H, m), 7.48(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

(3) 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-
2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1 g, 2.3 mmol)
のメタノール(20 ml)の攪拌溶液にベンズアルデヒド(0.46 ml, 4.5 mmol)と酢酸
(0.013 ml, 0.23 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反
応液にジエチルエーテルを加えて析出した沈殿をろ取した。5-[4-(ベンジリデン
アミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジ
オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1 g, 81 %)の固体を得
た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43(9H, s), 3.57(2H, s), 4.25(2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.76(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.79(1H, bs), 5.82(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.77-7.92(17H, m), 8.41(1H, bs).

20

(4) 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
-3-酢酸 メチルエステル

5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメ
チルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
(1.1 g, 1.8 mmol)のジメチルホルムアミド(10 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナ
トリウム(160 mg, 4.0 mmol)を添加した。室温で10分攪拌後、プロモ酢酸メチル
(0.21 ml, 2.2 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液

を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルから固形化して 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラ
5 ヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.57 g, 48%)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.42(9H, s), 3.17(2H, d, J=7.2Hz), 3.70(3H, s), 3.96(1H, t, J=7.2Hz), 4.24(2H, d, J=5.8Hz), 4.79(1H, d, J=14.6Hz), 4.83(1H, bs), 5.78(1H, d, J=14.6Hz), 6.73(2H, d, J=8.4Hz), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 7.07-7.91(14H, m),
10 8.40(1H, bs).

(5) 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

15 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.46 g, 0.71 mmol)のメタノール(8 ml)の攪拌溶液に1規定 塩酸(0.71 ml, 0.71 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌後、1規定 水酸化ナトリウム水溶液(0.71 ml, 0.71 mmol)を添加した。反応液を酢酸エチルで抽出し
20 て抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.34 g, 86%)の非結晶性固体を得た。

25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 3.14(2H, d, J=7.0Hz), 3.64(2H, bs), 3.69(3H, s), 3.91(1H, t, J=7.0Hz), 4.26(2H, d, J=5.4Hz), 4.56(1H, d, J=14.4Hz), 4.83(1H, bs), 5.74(1H, d, J=14.4Hz), 6.50(2H, d, J=8.4Hz), 6.62(1H, d, J=8.4Hz), 6.84(1H, d, J=6.6Hz), 6.91(2H, d, J=8.4Hz), 7.06-7.31(4H, m),

7.52 (1H, d, J=8.4Hz).

(6) 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

- 5 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル (0.15 mg, 0.27 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) の攪拌溶液にトリエチルアミン (0.049 ml, 0.35 mmol) とベンゾイルクロリド (0.041 ml, 0.35 mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し
- 10 た。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル (170 mg, 96 %) の非結晶性固体を得た。

- 15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 3.15 (2H, d, J=6.6Hz), 3.69 (3H, s), 3.95 (1H, t, J=6.6Hz), 4.20 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73 (1H, d, J=15.0Hz), 4.93 (1H, bs), 5.75 (1H, d, J=15.0Hz), 6.69 (2H, d, J=8.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2Hz), 7.08-7.52 (12H, m), 7.89 (2H, d, J=6.2Hz), 8.07 (1H, bs).

- 20 (7) 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

- 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル (170 mg, 0.26 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) とメタノール (3 ml) の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (0.51 ml, 0.51 mmol) を添加した。得られた混合物を60℃で2.5時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム (70 mg, 0.51 mmol) を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無
- 25

水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(160 mg, 96 %)の非結晶性固体を得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 3.10(1H, dd, $J=7.8, 17.4\text{Hz}$), 3.28(1H, dd, $J=7.8, 17.4\text{Hz}$), 3.97(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.24(1H, bs), 4.86(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 5.02(1H, bs), 5.39(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.78(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.03-7.54(12H, m), 7.87(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.42(1H, bs).

10 (8) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(160 mg, 0.25 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の氷冷した攪拌溶液に、
15 2-フルオロベンジルアミン(0.044 ml, 0.30 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.48 ml, 0.32 mmol), トリエチルアミン(0.045 ml, 0.32 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で30分間、室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。
20 残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(133 mg, 71 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.40(9H, s), 2.97(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 4.04(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$),
25 4.21(2H, bs), 4.40-4.59(2H, m), 4.68(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.97(1H, bs), 5.75(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 6.42(1H, bs), 6.61(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.82(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.00-7.58(16H, m), 7.87(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.11(1H, bs).

(9) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5 N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (130 mg, 0.17 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して
10 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (110 mg, 97 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{35}N_5O_4ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 65.96; H, 5.25; N, 9.86.

実測値: C, 65.71; H, 5.36; N, 9.66.

15 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.78-3.02 (2H, m), 3.93 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 3.99 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.30 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.94 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 5.59 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.78-7.80 (19H, m), 7.98 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 8.37 (3H, bs), 8.62 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 10.34 (1H, bs).

20 実施例6

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル
25

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ

ステル(0.15 mg, 0.27 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)の攪拌溶液にトリエチルアミン(0.049 ml, 0.35 mmol)とメタンスルホニルクロリド(0.027 ml, 0.35 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌後、ジメチルアミノピリジン(43 mg, 0.35 mmol), トリエチルアミン(0.049 ml, 0.35 mmol)とメタンスルホニルクロリド(0.027 ml, 0.35 mmol)を添加した。得られた混合物を更に室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(75 mg, 44 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 2.91(3H, s), 3.19(2H, d, J=7.0Hz), 3.69(3H, s), 3.94(1H, t, J=7.0Hz), 4.22(2H, d, J=5.8Hz), 4.65(1H, d, J=14.8Hz), 5.38(1H, bs), 5.75(1H, d, J=14.8Hz), 6.57(2H, d, J=8.2Hz), 6.85-7.34(9H, m), 7.52(1H, d, J=8.2Hz), 7.61(1H, bs).

(2) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(75 mg, 0.12 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)とメタノール(2 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(0.47 ml, 0.47mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(64 mg, 0.47 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(63 mg, 98 %)の結晶を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s), 2.77-2.89 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.78 (1H, t, J=7.0Hz), 4.10 (2H, d, J=6.0Hz), 4.92 (1H, d, J=15.0Hz), 5.52 (1H, d, J=15.0Hz), 6.65-7.38 (11H, m), 7.75 (1H, d, J=8.2Hz), 9.65 (1H, bs), 9.74 (1H, bs).

- 5 (3) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (60 mg, 0.096 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン (0.013 ml, 0.12 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.019 ml, 0.13 mmol), トリエチルアミン (0.017 ml, 0.13 mmol) を添加した。得られた混合物を0℃で1時間、室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (38 mg, 54 %) の非結晶性固体を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 2.82 (3H, s), 2.98-3.11 (2H, m), 4.10 (1H, t, J=6.6Hz), 4.27 (2H, bs), 4.38-4.54 (4H, m), 5.71 (1H, bs), 5.83 (1H, d, J=14.4Hz), 5.71 (1H, bs), 5.83 (1H, d, J=14.4Hz), 6.3 (2H, d, J=7.0Hz), 6.78-7.35 (13H, m), 7.54 (2H, d, J=7.4Hz), 7.84 (1H, bs).

- 25 (4) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-

1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (38 mg, 0.06 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホ
5 ニルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼ
ピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (30 mg, 76 %) の非結晶性固体を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.85-2.92 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.92 (1H, t, J=7.2Hz), 4.04 (2H, d, J=7.2Hz), 4.29 (1H, d, J=6.0Hz), 4.93 (1H, d, J=14.8Hz), 5.54 (1H, d, J=14.8Hz),
6.75-7.48 (15H, m), 7.77 (1H, d, J=7.8Hz), 8.30 (3H, bs), 8.61 (1H, t, J=6.0Hz),
10 9.77 (1H, bs).

実施例7

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[2-(4-ビフェニル)エ
チル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセト
15 アミド 塩酸塩

(1) N-メチル-N-メトキシ-4-ビフェニルアセトアミド

4-ビフェニル酢酸 (4.9 g, 15.6 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (140 ml) 溶
液にN, O-ジメチルヒドロキシアミン 塩酸塩 (6.2 g, 64 mmol), トリエチルアミン
(8.9 ml, 64 mmol) と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミ
20 ド (13.5 g, 70 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応
液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水
溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、
残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して N-メチル-N-メトキシ-4-ビフェ
ニルアセトアミド (7.6 g, 48 %) の非結晶性固体を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.21 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.26-7.61 (9H, m). (2)

(2) 4-ビフェニルアセトアルデヒド

N-メチル-N-メトキシ-4-ビフェニルアセトアミド (5.0 g, 20.5 mmol) のテトラヒ
ドロフラン (100 ml) 溶液に -70 ~ -60℃ で1M 水素化ジイソプロピルアルミニウム

のトルエン溶液(25.5 ml, 25.5 mmol)を滴下した。その温度で30分間攪拌した後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-ビフェニルアセトアルデヒド(4 g, 100%)の油状物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.74(2H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.12-7.62(9H, m), 9.80(1H, t, $J=2.2\text{Hz}$).

(3) [4-[2-[2-(4-ビフェニル)エチルアミノ]フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

10 [4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(4.9 g, 15.6 mmol), 4-ビフェニルアセトアルデヒドのメタノール溶液(125 ml)に酢酸(1.8 ml, 31 mmol)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.2 g, 19.5 mmol)を添加した。その後、60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物
15 をジイソプロピルエーテルから固形化して[4-[2-[2-(4-ビフェニル)エチルアミノ]フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.2 g, 42%)の固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 2.92(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.43(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.17(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.19(1H, s), 4.77(1H, bs), 4.99(1H, bs), 6.60-7.58(17H,
20 m).

(4) N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

[3-[2-[2-(4-ビフェニル)エチルアミノ]フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド
25 酸 tert-ブチルエステル(3.0 g, 6.1 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)の氷冷した攪拌溶液にトリエチルアミン(0.93 ml, 6.7 mmol)およびエチルマロニルクロリド(0.86ml, 6.7mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した後、トリエチルアミン(0.47 ml, 3.3 mmol)およびエチルマロニルクロリド(0.43 ml, 3.3

mmol)を追加した。反応液を0℃で10分間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル(3.4 g, 92 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 1.46(9H, s), 2.91-3.14(2H, m), 3.22(1H, d, J=15.8Hz), 3.34(1H, d, J=15.8Hz), 3.66-3.80(2H, m), 4.13(2H, q, J=7.2Hz), 4.24(2H, d, J=5.8Hz), 4.76(1H, bs), 6.03(1H, bs), 6.84-7.56(17H, m).

(5) N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸

N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル(3.3 g, 5.4 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とメタノール(30 ml)の氷冷した攪拌溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(11 ml, 11 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で10分間、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫酸水素カリウム(1.5 g, 11 mmol)を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 (2.3 g, 74 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 2.84-3.18(2H, m), 3.23(2H, d, J=2.2Hz), 3.88-4.02(2H, m), 4.22(2H, d, J=6.2Hz), 4.82(1H, bs), 5.48(1H, bs), 6.88-7.58(17H, m).

(6) 5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)

フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸(2.25 g, 3.9 mmol)のN,N-ジメチルホルム
アミド(50 ml)の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン(47 mg, 0.39 mmol)
と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.82 g, 4.3
mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、
5 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次
洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(3-
tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラ
ヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.0 g, 47 %)の油状物を得た。

10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 3.59(2H, s), 2.98-3.08(2H, m), 3.51(2H, s),
3.85-3.99(1H, m), 4.24(2H, d, J=6.0Hz), 4.27-4.87(2H, m), 6.89-7.55(17H, m).

(7) 5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェ
ニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸
15 メチルエステル

5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェ
ニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(0.95 g,
1.7 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリ
ウム(0.15 g, 3.7 mmol)を添加した。室温で10分攪拌後、プロモ酢酸メチル(0.19
20 ml, 2.0 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を氷水
に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾
燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し
て、5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェ
ニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸
25 メチルエステル(0.61 g, 57 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 3.00(2H, t, J=7.6Hz), 3.90-4.01(1H, m),
3.15(2H, d, J=7.2Hz), 3.70(3H, s), 3.89(1H, t, J=7.2Hz), 4.24(2H, d, J=5.8Hz),
4.69-4.79(2H, m), 6.89-7.55(17H, m).

(8) 5-[2-(4-ピフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-[2-(4-ピフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.5 g, 0.79 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とメタノール(5 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(1.6 ml, 1.6 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(5.4 g, 40 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-[2-(4-ピフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.43 g, 89%)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 3.00(2H, t, J=7.6Hz), 3.13-3.23(2H, m), 3.84(2H, m), 3.84(1H, t, J=6.6Hz), 3.91-4.03(1H, m), 4.24(2H, d, J=5.8Hz), 4.68-4.82(2H, m), 6.88-7.55(17H, m).

(9) N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ピフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-[2-(4-ピフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.25 g, 0.40 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.055 ml, 0.48 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.078 ml, 0.52 mmol), トリエチルアミン(0.073 ml, 0.52 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ピフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオ

キソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (200 mg, 68 %) の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 3.00 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 3.78-4.02 (2H, m), 4.24 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.49 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.66-4.78 (2H, m), 6.37 (1H, bs), 5.94 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.84-7.54 (21H, m).

(10) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

10 N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (158 mg, 0.22 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (140 mg, 94 %) の結晶を得た。

融点 $165-167^\circ\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClF}\cdot\text{H}_2\text{O}$ として

20 理論値: C, 68.76; H, 5.62; N, 8.22.

実測値: C, 68.72; H, 5.53; N, 8.02.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79-2.94 (4H, m), 3.87 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.96-4.12 (3H, m), 4.29 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.46-4.68 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.05-7.65 (19H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.32 (3H, bs), 8.60 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$).

25

実施例8

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(イソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

ド 塩酸塩

(1) 5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン

4-ニトロオルトキシレン(25.5 g)を120~130℃に加熱しながら、臭素(18.2 ml)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、反応液を冷却し酢酸エチル(200 ml)で希釈した。得られた混合物を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をエタノール(500 ml)に溶解した。そこに炭酸カリウム(70 g)と α -アミノジフェニルメタン(31 g)を添加して、3時間加熱還流下に撹拌した。反応液を冷却後、不溶物をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル(200 ml)に溶解した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液と水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化した。結晶をろ取して2-ジフェニルメチル-5-ニトロイソインドリン(12.9 g)を得た。[融点 154-155℃. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (4H, s), 4.67 (1H, s), 7.18-7.38 (7H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 7.95-8.15 (2H, m).]

次いで、2-ジフェニルメチル-5-ニトロイソインドリン(12.8 g)をメタノール(200 ml)に溶解して、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(20 ml)と10% 炭素担持パラジウムを添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した。反応終了後、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物を水とテトラヒドロフラン混合液(1/1=v/v)(200 ml)に溶解して、1規定水酸化ナトリウム水溶液(120 ml)を加えた。得られた混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル(9.3 g)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(7.7 g)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 3.65 (2H, bs), 4.50-4.63 (4H, m), 6.52-6.64 (2H, m), 6.95-7.08 (1H, m).

(2) 2-tert-ブトキシカルボニル-5-(2-ニトロフェニルアミノ)イソインドリン

5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(5.3 g, 22.6 mmol), o-フ

ルオロニトロベンゼン(7.15 ml, 22.6 mmol)と炭酸カリウム(3.12 g, 22.6 mmol)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液を、窒素雰囲気下145℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 2-tert-ブトキシカルボニル-5-(2-ニトロフェニルアミノ)イソインドリンの油状物(4.9 g, 61 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.53(9H, s), 4.67(2H, s), 4.70(2H, s), 6.76(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.15-7.41(5H, m), 8.20(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.47(1H, bs).

10 (3) 5-(2-アミノフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン

2-tert-ブトキシカルボニル-5-(2-ニトロフェニルアミノ)イソインドリン(4.8 g, 13.5 mmol)のメタノール(200 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.5 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に2時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。5-(2-アミノフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン (4.2 g, 95 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.50(9H, s), 3.48(2H, bs), 4.55(2H, s), 4.58(2H, s), 5.22(1H, bs), 6.56-7.11(7H, m).

20 (4) 5-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン

5-(2-アミノフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(4.1 g, 12.5 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(3.0 g, 16.4 mmol)のメタノール溶液(125 ml)に酢酸(1.4 ml, 25 mmol)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1g, 16.4 mmol)を添加した。その後、60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、沈殿した固体をろ取した。5-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(6 g, 98 %)の固体状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.50(9H, s), 4.39(2H, s), 4.56(2H, s), 4.60(2H, s), 4.75(1H, bs), 6.57-7.59(16H, m).

(5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

5- [2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン (4.6 g, 9.3 mmol) の酢酸エチル (500 ml) の氷冷した攪拌溶液に トリエチルアミン (1.4 ml, 10.2 mmol) およびエチルマロニルクロリド (1.3 ml, 10.2 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 エチルエステル (3.8 g, 71 %) の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.09 (3H, t, J=6.8Hz), 1.52 (9H, s), 3.25 (1H, d, J=15.8Hz), 3.34 (1H, d, J=15.8Hz), 4.09 (2H, q, J=6.8Hz), 4.43-4.77 (5H, m), 5.08-5.27 (1H, m), 5.60 (0.5H, s), 5.70 (0.5H, s), 6.52-7.51 (16H, m).

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 エチルエステル (3.7g, 6.1mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (30 ml) の氷冷した攪拌溶液に 1 規定 水酸化ナトリウム水溶液 (12 ml, 12 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ で 20 分間、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫酸水素カリウム (1.6 g, 12 mmol) を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 (2.5 g, 70 %) の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.51 (9H, s), 3.26 (2H, s), 4.27-4.54 (5H, m), 5.54 (0.5H, d,

J=13.6Hz), 5.65 (0.5H, d, J=13.2Hz), 6.31 (0.5H, bs), 6.51 (0.5H, bs), 6.91-7.59 (16H, m).

(7) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 (2.4 g, 4.12 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン (50 mg, 0.41 mmol) と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.87 g, 4.5 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (1.2 g, 51 %) の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (4.5H, s), 1.49 (4.5H, s), 3.58 (2H, s), 4.47-4.59 (4H, m), 4.74 (0.5H, d, J=14.6Hz), 4.80 (0.5H, d, J=12.4Hz), 5.80 (0.5H, d, J=12.4Hz), 5.88 (0.5H, d, J=14.6Hz), 6.32 (0.5H, d, J=7.8Hz), 6.45 (0.5H, d, J=9.2Hz), 6.79-7.55 (15H, m).

(8) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (1.1 g, 1.9 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム (92 mg, 2.3 mmol) を添加した。室温で15分攪拌後、プロモ酢酸メチル (0.22 ml, 2.3 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌後、反応液を氷水に注

ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶を酢酸エチルから再結晶して 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル (0.56 g, 46 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (4.5H, s), 1.50 (4.5H, s), 3.19 (2H, d, J=7.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.97 (1H, t, J=7.0Hz), 4.46 (1H, bs), 4.56 (1H, bs), 4.58 (2H, bs), 4.77 (0.5H, d, J=14.8Hz), 4.84 (0.5H, d, J=13.4Hz), 5.78 (0.5H, d, J=13.4Hz), 5.84 (0.5H, d, J=14.8Hz), 6.24 (0.5H, d, J=10Hz), 6.39 (0.5H, d, J=8.2Hz), 6.84-7.59 (15H, m).

(9) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル (0.5 g, 0.8 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) とメタノール (15 ml) の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 ml, 1.6 mmol) を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム (0.32 g, 2.4 mmol) を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.46 g, 94 %) の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (4.5H, s), 1.49 (4.5H, s), 3.22 (2H, d, J=7.0Hz), 3.93 (2H, t, J=7.0Hz), 4.46 (1H, bs), 4.55 (1H, bs), 4.58 (2H, bs), 4.79 (0.5H, d, J=14.2Hz), 4.85 (0.5H, d, J=13Hz), 5.76 (0.5H, d, J=13Hz), 5.83 (0.5H, d, J=14.2Hz), 6.24 (0.5H, d, J=9.6Hz), 6.40 (0.5H, d, J=9.2Hz), 6.69-7.61 (15H, m).

(10) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカル

ポニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.25 g, 0.4 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン (0.055 ml, 0.48 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.078 ml, 0.52 mmol), トリエチルアミン (0.073 ml, 0.52 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエー
10 テルから固形化させて N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (180 mg, 62 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (4.5H, s), 1.49 (4.5H, s), 3.04 (2H, d, J=7.0Hz), 4.08 (2H, d, J=7.0Hz), 4.41-4.58 (6H, m), 4.77 (0.5H, d, J=15Hz), 4.82 (0.5H, d, J=14.4Hz), 5.76 (0.5H, d, J=14.4Hz), 5.83 (0.5H, d, J=15.0Hz), 6.21 (0.5H, d, J=8.2Hz), 6.35-6.41 (1.5H, m), 6.69-7.73 (19H, m).

(11) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(イソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
20

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (140 mg, 0.19 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(イソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド
25

塩酸塩(140 mg, 86 %)の結晶を得た。

融点190-192℃

元素分析値 $C_{39}H_{34}N_4O_3ClF \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 67.19; H, 5.49; N, 8.04.

5 実測値: C, 67.35; H, 5.20; N, 7.87.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.68-3.03(2H, m), 3.95(1H, t, $J=7.2$ Hz), 4.30(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.35(2H, s), 4.45(2H, s), 5.02(1H, d, $J=15$ Hz), 5.64(1H, d, $J=15$ Hz), 6.60(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.80-7.67(18H, m), 7.83(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.61(1H, t, $J=5.8$ Hz), 9.68(2H, bs).

10

実施例9

N-(2-フルオロベンジル)-1-(3-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

15 (1) (3-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル

3-アミノベンジルアミン(30 g, 246 mmol)のテトラヒドロフラン(500 ml)の氷冷した攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(56.5 ml, 246 mmol)を滴下した。得られた反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、残留物を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、(3-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(54 g, 99 %)の油状物を得た。

20

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 3.67(2H, bs), 4.21(2H, d, $J=6$ Hz), 4.83(1H, bs), 6.56-6.67(3H, m), 7.10(1H, t, $J=7.4$ Hz).

25 (2) [3-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル
(3-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(54 g, 243 mmol), o-フルオロニトロベンゼン(51.3 g, 243 mmol)と炭酸カリウム(38.6 g, 243 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下140℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで

希釈し、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [3-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (34.3 g, 41 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 4.25-4.34 (2H, m), 4.93 (1H, bs), 6.78 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11-7.41 (5H, m), 8.19 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.47 (1H, bs).

(3) [3-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル [3-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (34.3 g, 99.8 mmol) のエタノール溶液 (500 ml) に 5% 炭素担持パラジウム (3.5 g) を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に 2 時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮して、[3-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (27 g, 86 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 3.74 (2H, bs), 4.24 (2H, dd, $J=6.2\text{Hz}$, 9.2Hz), 4.83 (1H, bs), 5.21 (1H, bs), 6.51-7.33 (8H, m).

(4) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[3-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (26.3 g, 83.9 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド (15.3 g, 83.9 mmol) のメタノール溶液 (500 ml) に酢酸 (4.8 ml, 83.9 mmol) を添加した。得られた混合物を 0°C で 30 分攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (6.4 g, 105 mmol) を添加した。その後、 0°C で 1 時間、室温で 30 分攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (22.7 g, 57 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 76.20; H, 7.01; N, 8.60.

実測値: C, 76.01; H, 7.15; N, 8.72.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 4.22-4.40 (4H, m), 4.63 (1H, bs), 4.80 (1H, bs), 5.16 (1H, bs), 6.49-7.60 (17H, m).

- 5 (5) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (10 g, 20.8 mmol) のテトラヒドロフラン (500 ml) の氷冷した攪拌溶液に炭酸カリウム (3.45 g, 25 mmol) を添加した。次いでマロニルジクロリド (2.43 ml, 25 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を滴下した。得られた混合物を 0°C で 30 分攪拌した後、炭酸カリウム (3.45 g, 25 mmol) を更に添加した。次いでマロニルジクロリド (2.43 ml, 25 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を滴下して、1 時間攪拌した。その後室温で 1 時間、 60°C で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (1.1 g, 10 %) の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 3.58 (2H, s), 4.12 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 4.73 (1H, bs), 4.77 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 5.84 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.38 (1H, bs), 6.80-7.57 (16H, m).

- 25 (6) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (1 g, 1.83 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の攪拌溶液に 60% 油性水素化ナトリウム

ム (0.22 g, 5.5 mmol) を添加した。室温で10分攪拌後、ブロモ酢酸メチル (0.35ml, 3.66 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビ
5 フェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 エチルエステル (0.7 g, 62 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 3.15-3.20 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.97 (1H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, d, J=7Hz), 4.74 (1H, bs), 4.81 (1H, d, J=14.8Hz), 5.84 (1H, d, J=14.8Hz), 6.32 (1H, d, J=6.8Hz), 6.84-7.58 (16H, m).
10

(7) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチル
15 エステル (0.65 g, 1 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) とメタノール (18

ml) の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (4.5 ml, 4.5 mmol) を添加した。得られた混合物を40℃で1時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム (0.61 g, 4.5 mmol) を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブ
20 トキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.63 g, 99 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 3.20 (2H, d, J=7.4Hz), 3.93 (1H, t, J=7.4Hz), 4.12 (2H, d, J=7Hz), 4.78 (1H, bs), 4.81 (1H, d, J=15Hz), 5.81 (1H, d, J=15Hz),
25 6.29 (1H, d, J=6.8Hz), 6.83-7.58 (16H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベン

ゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.1 g, 0.17 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の氷冷した攪拌溶液に、o-フルオロベンジルアミン (0.021 ml, 0.18 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.06 ml, 0.2 mmol), トリエチルアミン (0.028 ml, 0.2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (68 mg, 58 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 3.02(2H, d, J=7Hz), 4.08(1H, t, J=7Hz), 4.09-4.18(2H, m), 4.50(2H, dd, J=3.2Hz, 5.8Hz), 4.72(1H, bs), 4.80(1H, d, J=15Hz), 5.79(1H, d, J=15Hz), 6.28-6.39(2H, m), 6.79-7.56(20H, m).

15

(9) N-(2-フルオロベンジル)-1-(3-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (68 mg, 0.095 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素の酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(3-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (50 mg, 81 %) の非結晶性固体を得た。

25

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.66-2.73(2H, m), 3.73-3.79(3H, m), 4.07-4.12(2H, m), 4.86(1H, d, J=15.8Hz), 5.38(1H, d, J=15.8Hz), 6.16(1H, d, J=8Hz), 6.66(1H,

d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.89-7.44 (18H, m), 7.58 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.02 (3H, bs), 8.40 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$).

実施例10

- 5 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

- 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと4-メトキシベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5\text{ClF}\cdot\text{H}_2\text{O}$ として

- 15 理論値: C, 64.90; H, 5.31; N, 9.46.

実測値: C, 65.07; H, 5.44; N, 9.27.

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.38-2.52 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.93-4.01 (2H, m), 4.30 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.56 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.77-7.47 (15H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.31 (3H, bs), 8.62 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 10.15 (1H, bs).

実施例11

- 25 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと4-クロロベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の

方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{34}N_5O_4Cl_2F \cdot H_2O$ として

5 理論値: C, 62.91; H, 4.87; N, 9.41.

実測値: C, 62.81; H, 4.87; N, 9.14.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.76-3.03(2H, m), 3.88-4.00(3H, m), 4.30(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.96(1H, d, $J=15.7$ Hz), 5.58(1H, d, $J=15.7$ Hz), 6.78-7.81(18H, m), 8.02(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.37(3H, bs), 8.62(1H, t, $J=5.6$ Hz), 10.42(1H, bs).

10

実施例12

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

15 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-
20 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{40}H_{34}N_5O_4ClF_4 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 61.88; H, 4.65; N, 9.02.

実測値: C, 62.10; H, 4.95; N, 8.82.

25 1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.78-3.03(2H, m), 3.90-4.01(3H, m), 4.30(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.98(1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.58(1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.77-7.47(13H, m), 7.68(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.91(2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.18(2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.32(3H, bs), 8.61(1H, t, $J=5.8$ Hz), 10.55(1H, bs).

実施例13

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-フロイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-

5 アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと2-フロイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法により

10 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-フロイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{33}N_5O_5ClF \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 62.66; H, 5.12; N, 9.88.

実測値: C, 62.75; H, 4.97; N, 9.58.

15 1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.71-3.03(2H, m), 3.89-4.02(3H, m), 4.30(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.94(1H, d, $J=15.8$ Hz), 5.58(1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.68-7.47(15H, m), 7.66(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.79(1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.93(1H, s), 8.32(3H, bs), 8.62(1H, t, $J=5.6$ Hz), 10.25(1H, bs).

20 実施例14

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-テノイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

25 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと2-テノイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-テノイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-

アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{33}N_5O_4ClFS \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 60.52; H, 5.08; N, 9.54.

実測値: C, 60.81; H, 4.92; N, 9.42.

- 5 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.76-3.03 (2H, m), 3.89-4.00 (3H, m), 4.30 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.94 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.59 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.78-7.87 (18H, m), 8.16 (2H, d, $J=2.8$ Hz), 8.38 (3H, bs), 8.62 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 10.39 (1H, bs).

実施例15

- 10 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(シクロヘキシルカルボニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
- 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルとシクロヘキサンカルボニルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(シクロヘキシルカルボニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{41}N_5O_4ClF \cdot H_2O$ として

- 20 理論値: C, 65.40; H, 6.05; N, 9.78.

実測値: C, 65.32; H, 5.78; N, 9.50.

- 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.18-2.43 (11H, m), 2.76-3.01 (2H, m), 3.90 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 4.01 (2H, bs), 4.29 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.90 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.54 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.71-7.51 (15H, m), 7.76 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.35 (3H, bs), 8.61 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 9.91 (1H, bs).
- 25

実施例16

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ピバロイルアミ

ノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5- (4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ

- 5 ステルとピバロイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ピバロイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{39}N_5O_4ClF \cdot 1.5H_2O$ として

- 10 理論値: C, 63.56; H, 6.05; N, 10.02.

実測値: C, 63.58; H, 6.05; N, 9.79.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.28(9H, s), 2.73-3.01(2H, m), 3.91(1H, t, $J=7.0$ Hz), 3.98(2H, bs), 4.29(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.90(1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.55(1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.73-7.43(13H, m), 7.53(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.76(1H, d, $J=8.4$ Hz),

- 15 8.36(3H, bs), 8.60(1H, t, $J=5.8$ Hz), 9.27(1H, bs).

実施例17

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベン

- 20 ソジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ

ステルとクロロギ酸ベンジルから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベン

- 25 ソジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{40}H_{37}N_5O_5ClF \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 64.12; H, 5.38; N, 9.35.

実測値: C, 63.96; H, 5.39; N, 9.49.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.75-3.02 (2H, m), 3.91 (1H, t, J=7.2Hz), 3.98-4.15 (2H, m),
4.29 (2H, d, J=5.6Hz), 4.91 (1H, d, J=14.6Hz), 5.15 (2H, s), 5.52 (1H, d,
J=14.6Hz), 6.75-7.78 (21H, m), 8.38 (3H, bs), 8.62 (1H, t, J=5.6Hz), 9.80 (1H,
5 bs).

実施例18

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-フルオロベン
ゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジ
10 アゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-
2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
ステルと4-フルオロベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様
の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-フ
15 ルオロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-
1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₉H₃₄N₅O₄ClF₂·2H₂O として

理論値: C, 62.77; H, 5.13; N, 9.39.

実測値: C, 62.94; H, 5.04; N, 9.20.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.78-3.03 (2H, m), 3.93 (1H, t, J=7.8Hz), 4.02 (2H, bs),
4.29 (2H, d, J=5.2Hz), 4.96 (1H, d, J=15.8Hz), 5.58 (1H, d, J=15.8Hz), 6.77-
8.10 (20H, m), 8.32 (3H, bs), 8.61 (1H, t, J=5.2Hz), 10.33 (1H, bs).

実施例19

25 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(3-クロロベンゾ
イルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジア
ゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-

2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと3-クロロベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(3-クロロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{34}N_5O_4Cl_2F \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 62.15; H, 4.95; N, 9.29.

実測値: C, 62.23; H, 4.75; N, 9.06.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.78-3.03 (2H, m), 3.90-4.01 (3H, m), 4.29 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.97 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 5.58 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 6.77-7.81 (18H, m), 7.94 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.33 (3H, bs), 8.62 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 10.43 (1H, bs).

実施例20

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-クロロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと2-クロロベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-クロロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{34}N_5O_4Cl_2F \cdot H_2O$ として

理論値: C, 62.91; H, 4.87; N, 9.41.

実測値: C, 63.18; H, 4.90; N, 9.23.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.74-3.03 (2H, m), 3.89-4.02 (3H, m), 4.29 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 4.95 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.56 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.76-7.80 (20H, m), 8.37 (3H, bs), 8.62 (1H, t, $J=6.2$ Hz), 10.56 (1H, bs).

実施例21

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ベンゼンスルホ
ニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジア
5 ゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-
2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
ステルとベンゼンスルホニルクロリドから実施例6の(1)、(2)、(3)、(4)と同様の
方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ベンゼ
10 ンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベ
ンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{35}N_5O_5ClFS \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 60.43; H, 5.07; N, 9.27.

実測値: C, 60.45; H, 5.09; N, 8.98.

15 1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.76-2.99(2H, m), 3.97(1H, t, $J=7.7$ Hz), 4.07(2H, bs),
4.28(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.90(1H, d, $J=15.8$ Hz), 5.43(1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.74-
7.72(21H, m), 8.32(3H, bs), 8.60(1H, t, $J=5.6$ Hz), 10.32(1H, bs).

実施例22

20 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-フルオロベン
ゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-
ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-
2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
25 ステルと4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドから実施例6の(1)、(2)、(3)、(4)
と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-
(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラ
ヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{34}N_5O_5ClF_2S \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 58.35; H, 4.90; N, 8.95.

実測値: C, 58.57; H, 4.57; N, 8.83.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.78-2.94 (2H, m), 3.89 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 4.03 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.28 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 4.90 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 5.44 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.77-7.79 (20H, m), 8.36 (3H, bs), 8.59 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 10.35 (1H, bs).

実施例23

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-メチルベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステルと4-メチルベンゼンスルホニルクロリドから実施例6の(1)、(2)、(3)、(4)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-メチルベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{37}N_5O_5ClFS \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 60.19; H, 5.31; N, 9.00.

実測値: C, 60.38; H, 5.01; N, 8.93.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.83-2.89 (2H, m), 3.89 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 4.08-4.15 (2H, m), 4.28 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.89 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.42 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.75-7.67 (20H, m), 8.36 (3H, bs), 8.60 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 10.24 (1H, bs).

実施例24

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-トリフルオロメチルオキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-

2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと4-トリフルオロメチルオキシベンゼンスルホニルクロリドから実施例6の(1)、(2)、(3)、(4)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-トリフルオロメチルオキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{34}N_5O_5ClF_4S \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 56.28; H, 4.60; N, 8.41.

実測値: C, 56.21; H, 4.37; N, 8.17.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.83-2.89(2H, m), 3.89(1H, t, J=6.6Hz), 4.03(2H, d, J=5.2Hz), 4.28(2H, d, J=4.4Hz), 4.92(1H, d, J=15.0Hz), 5.43(1H, d, J=15.0Hz), 6.75-7.53(17H, m), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.83(2H, d, J=8.8Hz), 8.34(3H, bs), 8.60(1H, t, J=4.4Hz), 10.48(1H, bs).

15 実施例25

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドから実施例6の(1)、(2)、(3)、(4)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

25 元素分析値 $C_{38}H_{34}N_6O_7ClFS \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 57.03; H, 4.66; N, 10.50.

実測値: C, 56.97; H, 4.46; N, 10.23.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.83-2.90(2H, m), 3.89(1H, t, J=6.6Hz), 4.01-4.05(2H, m),

4. 27 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 4. 92 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 5. 44 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6. 75-7. 97 (18H, m), 8. 27-8. 34 (5H, m), 8. 60 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 10. 68 (1H, bs).

実施例26

5 N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 2塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-
10 テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0. 4 g, 0. 48 mmol) のエタノール (8 ml) 溶液に5% 炭素担持パラジウム (0. 04 g) を添加した。得られた混合物を常温常圧で7時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧かに濃縮した。
N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テ
15 ラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0. 33 g, 87%) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 46 (9H, s), 2. 88-3. 15 (2H, m), 4. 05-4. 46 (7H, m), 5. 77 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 5. 79 (1H, bs), 6. 25 (1H, bs), 6. 42-7. 53 (20H, m), 8. 10 (1H, bs).

20 (2) N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミドから、実施例6の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
25 -1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 2塩酸塩を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2. 80-2. 98 (2H, m), 3. 91-4. 22 (3H, m), 4. 31 (2H, bs), 4. 93 (1H, bs), 5. 42 (1H, bs), 6. 52-7. 75 (20H, m), 8. 48 (4H, bs), 8. 61 (3H, bs), 9. 93 (1H, bs).

実施例27

N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.24 g, 0.30 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に4-ジメチルアミノピリジン (3.6 mg, 0.03 mmol), トリエチルアミン (0.054 ml, 0.39 mmol), 無水酢酸 (0.036 g, 0.39 mmol) を添加して室温で1時間攪拌した。その反応液にトリエチルアミン (0.054 ml, 0.39 mmol), 無水酢酸 (0.036 g, 0.39 mmol) を追加して更に24時間室温で攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して、N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.22 g, 87 %) の固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (9H, s), 2.21 (1.5H, s), 2.32 (1.5H, s), 3.04 (2H, d, J=7.0Hz), 4.10 (1H, t, J=7.0Hz), 4.24 (2H, bs), 4.47-4.53 (2H, m), 4.91 (1H, d, J=15.2Hz), 4.95 (1H, bs), 5.72 (1H, d, J=15.2Hz), 6.34 (1H, bs), 6.74-7.47 (18H, m), 7.62 (2H, d, J=8.4Hz), 7.98 (2H, d, J=8.4Hz).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミドから、実施例6の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.12 (1.5H, s), 2.41 (1.5H, s), 2.83-2.95 (2H, m), 3.89-4.00 (3H, m), 4.31 (2H, bs), 5.14 (1H, d, J=15.6Hz), 5.63 (1H, d, J=15.6Hz),
5 6.77-8.00 (22H, m), 8.40 (3H, bs), 8.64 (1H, bs).

実施例28

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-[4-(フェニルカルバモイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ
10 ジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボ
ニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ
ジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル (0.25 g, 0.45 mmol) のテトラヒドロフラン (5
ml) 溶液にイソシアン酸フェニル (0.058 ml, 0.54 mmol) を添加して室温で12時間攪
15 拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルか
ら固形化して、N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメ
チルフェニル)-5-[4-[4-(フェニルカルバモイル)アミノ]ベンジル]-2, 4-ジオキソ
-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル (0.27
20 g, 90 %) の固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 3.18 (2H, d, J=7.0Hz), 3.66 (3H, s), 3.92 (1H, t, J=7.0Hz), 4.11 (2H, d, J=4.0Hz), 4.45 (1H, d, J=14.0Hz), 5.33 (1H, bs), 5.90 (1H, d, J=14.0Hz), 6.33 (2H, d, J=8.4Hz), 6.78-7.61 (16H, m), 7.92 (1H, bs).

25 (2) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-[4-(フェニルカルバモイル)アミノ]ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルから、実施例6の(2), (3), (4)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェ

ニル)-5-[4-[4-(フェニルカルバモイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩を合成した。

元素分析値 $C_{39}H_{36}N_6O_4ClF \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 63.80; H, 5.35; N, 11.45.

5 実測値: C, 63.97; H, 5.44; N, 11.24.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.71-3.01 (2H, m), 3.90 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 3.98 (2H, bs), 4.29 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 5.61 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.66 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.91-7.48 (17H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.30 (3H, bs), 8.61 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 9.77 (1H, bs), 9.20 (1H, s).

10

—

実施例29

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-プロモベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

15 (1) [4-[2-(4-プロモベンジルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (10.0 g, 32.0 mmol), 4-プロモベンズアルデヒド (5.92 ml, 32 mmol) のメタノール溶液 (250 ml) に酢酸 (3.66 ml, 64 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ で 30 分

20 攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.44 g, 40 mmol) を添加した。その後、60℃ で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [4-[2-(4-プロモベンジルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (15 g, 97 %) の結晶を得た。

25 1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 4.21 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.30 (2H, s), 4.75 (2H, bs), 5.12 (1H, bs), 6.59-7.26 (10H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

(2) N-(4-プロモベンジル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フ

エニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

[3-[2-(4-ブロモベンジルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸
tert-ブチルエステル(15.0 g, 31.1 mmol)のテトラヒドロフラン(250 ml)の氷冷し
た攪拌溶液にトリエチルアミン(4.77 ml, 34.2 mmol)およびエチルマロニルクロリ
ド(4.38 ml, 34.2 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を添加した。得られた混
合物を0℃で1時間攪拌した後、トリエチルアミン(2.17 ml, 15.6 mmol)およびエチ
ルマロニルクロリド(2.0 ml, 15.6 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を追加
した。反応液を0℃で10分間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出
液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物を
シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ブロモベンジル)-N-[2-(4-
tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸
エチルエステル(14.9 g, 81 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.18(3H, t, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 3.23(1H, d, J=16.2Hz),
3.34(1H, d, J=16.2Hz), 4.08(2H, q, J=7.0Hz), 4.26(2H, d, J=5.6Hz), 4.71(1H,
d, J=13.8Hz), 4.82(1H, bs), 4.91(1H, d, J=13.8Hz), 5.83(1H, s), 6.75-
7.27(10H, m), 7.37(2H, d, J=6.2Hz).

(3) N-(4-ブロモベンジル)-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェ
ニルアミノ]フェニルマロナミド酸

N-(4-ブロオベンジル)-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニ
ルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル(14.3 g, 24.0 mmol)のテトラヒ
ドロフラン(52 ml)とメタノール(154 ml)の氷冷した攪拌溶液に1規定 水酸化ナト
リウム水溶液(48 ml, 48 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で10分間、室温
で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫
酸水素カリウム(6.54 g, 48 mmol)を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水
洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ブロモベン
ジル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル
マロナミド酸 (11.0 g, 81 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 3.24 (2H, s), 4.23 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.63 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.86 (1H, bs), 5.03 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 5.25 (1H, bs), 6.72 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.86–7.26 (8H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

- 5 (4) 5-(4-ブロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

N-(4-ブロモベンジル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド (10.8 g, 19 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (500 ml) の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン (2.32 g, 19 mmol) と塩
10 酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (10.9 g, 57 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ブロモベンジル)-1-(3-tert-ブトキシ
15 カルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (6.11 g, 58 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.55 (2H, s), 4.30 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.87 (1H, bs), 5.79 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.63 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.04–7.40 (8H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

20

- (5) 5-(4-ブロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-(4-ブロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-
25 2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (6.0 g, 10.9 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム (0.959 g, 24.0 mmol) を添加した。室温で30分攪拌後、ブロモ酢酸メチル (1.24 ml, 13.1 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を氷水

に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ブロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチル
5 エステル(3.5 g, 52 %)の固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(9H, s), 3.13-3.17(2H, m), 3.70(3H, s), 3.93(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.30(2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.69(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.86(1H, bs), 5.74(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.59(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.02-7.39(8H, m), 7.50(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

10

(6) 5-(4-ブロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(4-ブロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
15 ステル(3.40 g, 5.46 mmol)のテトラヒドロフラン(100 ml)とメタノール(100 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(25 ml, 25 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(3.40 g, 25 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ブロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカル
20 ボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(3.3 g, 98 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(9H, s), 3.16(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.92(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.29(2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.73(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 5.01(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 5.68(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.62(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.85(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03-7.29(6H, m),
25 7.36(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

(7) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ブロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベン

ゾジアゼピン-3-アセトアミド

5- (4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-
2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (2.5 g,
4.1 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (25 ml) の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロ
5 ベンジルアミン (0.52 ml, 4.5 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.74 ml, 4.9 mmol),
トリエチルアミン (0.69 ml, 4.9 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時
間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫
酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから
10 固形化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシ
カルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-
ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (1.9 mg, 65 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 3.00 (2H, d, J=6.6Hz), 4.04 (1H, t, J=6.6Hz),
4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 4.39-4.59 (2H, m), 4.68 (1H, d, J=15.0Hz), 4.85 (1H, bs),
5.71 (1H, d, J=15.0Hz), 6.31 (1H, bs), 6.54 (2H, d, J=8.4Hz), 6.82 (1H, d,
15 J=8.0Hz), 7.00-7.37 (12H, m), 7.46 (1H, d, J=8.4Hz).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-プロモベンジル)
)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミ
ド 塩酸塩

20 N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニ
ルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジ
アゼピン-3-アセトアミド (200 mg, 0.28 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4
規定の塩化水素 酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間
攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フ
25 ルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-プロモベンジル)-2, 4-ジ
オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
(180 mg, 97 %) の結晶を得た。

融点176-178℃

元素分析値 $C_{32}H_{29}N_4O_3BrClF \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 57.37; H, 4.66; N, 8.36.

実測値: C, 57.43; H, 4.60; N, 8.10.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.74-2.97(2H, m), 3.91(1H, t, $J=4.8Hz$), 4.04(2H, d, $J=6.2Hz$), 4.29(2H, d, $J=5.4Hz$), 4.97(1H, d, $J=15.6Hz$), 5.56(1H, d, $J=15.6Hz$), 6.72-7.49(15H, m), 7.77(1H, d, $J=7.4Hz$), 8.23(3H, bs), 8.61(1H, t, $J=5.4Hz$).

実施例30

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(3-チエニル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ブロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.36 g, 0.5 mmol), 3-チオフェンボロン酸 (0.077 g, 0.6 mmol), 炭酸ナトリウム (0.132 g, 1.25 mmol), トルエン (25 ml), エタノール (5 ml) と水 (5 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で30分攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (34.7 mg, 0.03 mmol) を添加した後、15時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-(3-チエニル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.17 g, 47%) の固体を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.45(9H, s), 3.02(2H, d, $J=7.0Hz$), 4.05(1H, t, $J=7.0Hz$), 4.21(2H, d, $J=5.8Hz$), 4.38-4.58(2H, m), 4.73(1H, d, $J=15.0Hz$), 4.77(1H, bs), 5.80(1H, d, $J=15.0Hz$), 6.31(1H, bs), 6.55(2H, d, $J=8.4Hz$), 6.81(1H, d, $J=8.4Hz$), 6.99-7.62(16H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(3-チエニル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-(3-チエニル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (168 mg, 0.23 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素 酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して
10 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(3-チエニル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (142 mg, 93 %) の結晶を得た。

融点 188-189°C

元素分析値 $C_{36}H_{32}N_4O_3ClFS \cdot 1.8H_2O$ として

理論値: C, 62.88; H, 5.22; N, 8.15.

15 実測値: C, 62.94; H, 5.12; N, 8.06.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.81-3.03 (2H, m), 3.91-4.05 (3H, m), 4.31 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.99 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.63 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.77-7.83 (19H, m), 8.28 (3H, bs), 8.61 (1H, t, $J=6.2$ Hz).

20 実施例31

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-チエニル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ブromoベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾ
25 ジアゼピン-3-アセトアミド (0.36 g, 0.5 mmol), 2-チオフェンボロン酸 (0.077 g, 0.6 mmol), 炭酸ナトリウム (0.132 g, 1.25 mmol), トルエン (25 ml), エタノール (5 ml) と水 (5 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で30分攪拌した。テトラキス

(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (34.7 mg, 0.03 mmol)を添加した後、15時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-(2-チエニル)ベンジル]]-2,4-ジオキソ-2,3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.14 g, 39%)の固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 3.02 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 4.06 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.21 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.41-4.59 (2H, m), 4.72 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.75 (1H, bs), 5.80 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.29 (1H, bs), 6.57 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.99-7.54 (16H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-チエニル)ベンジル]]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-(2-チエニル)ベンジル]]-2,4-ジオキソ-2,3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.14 g, 0.2 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素 酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-チエニル)ベンジル]]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(113 mg, 88%)の結晶を得た。

融点185-187°C

25 元素分析値 $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClFS}\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 63.38; H, 5.17; N, 8.21.

実測値: C, 63.64; H, 5.17; N, 8.23.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.82-2.94 (2H, m), 3.90-4.05 (3H, m), 4.30 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$),

5. 00 (1H, d, J=15. 6Hz), 5. 60 (1H, d, J=15. 6Hz), 6. 75-7. 57 (18H, m), 7. 80 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 19 (3H, bs), 8. 61 (1H, t, J=5. 4Hz).

実施例32

5 1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(2-フルオロベンジル)-
2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩

(1) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェ
ニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン (310 mg,
0. 57 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリ
10 ウム (50 mg, 1. 25 mmol) を添加した。室温で20分攪拌後、2-フルオロベンジルク
ロリド (0. 081 ml, 0. 68 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、
反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ
15 メチルフェニル)-3-(2-フルオロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
1H-1, 5-ベンゾジアゼピン (73 mg, 20 %) の固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 44 (9H, s), 3. 43-3. 53 (2H, m), 3. 72 (1H, t, J=7. 0Hz), 4. 20 (2H,
d, J=5. 8Hz), 4. 71 (1H, d, J=14. 6Hz), 4. 75 (1H, bs), 5. 85 (1H, d, J=14. 6Hz),
6. 54 (2H, d, J=8. 0Hz), 6. 80 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 89-7. 55 (18H, m).

20

(2) 1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(2-フルオロベンジ
ル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル
)-3-(2-フルオロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ
25 ジアゼピン (73 mg, 0. 11 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水
素 酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、
減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して 1-(4-アミノメチルフ
ェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(2-フルオロベンジル)-2, 4-ジオキソ-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩 (61 mg, 93 %) の結晶を得た。

融点 172-174°C

元素分析値 $C_{36}H_{31}N_3O_2ClF \cdot 1/2H_2O$ として

5 理論値: C, 71.93; H, 5.37; N, 6.99.

実測値: C, 71.55; H, 5.53; N, 6.83.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.14-3.36 (2H, m), 3.86 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 3.96 (2H, s), 4.98 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.65 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.74-7.64 (20H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.32 (3H, bs).

10

実施例33

1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩

(1) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン (310 mg, 0.57 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム (50 mg, 1.25 mmol) を添加した。室温で20分攪拌後、3, 4-ジクロロベンジルクロリド (0.094 ml, 0.68 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン (220 mg, 55 %) の固体を得た。

20 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (9H, s), 3.34-3.56 (3H, m), 4.21 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.74 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.78 (1H, bs), 5.83 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 6.54 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.05-7.56 (17H, m).

(2) 1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(3, 4-ジクロロベン

ジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン (180 mg, 0.25 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素 酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して 1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩 (162 mg, 98 %) の結晶を得た。

10 融点175-176℃

元素分析値 $C_{36}H_{30}N_3O_2Cl_3 \cdot 0.6H_2O$ として

理論値: C, 66.13; H, 4.81; N, 6.43.

実測値: C, 66.00; H, 5.04; N, 6.35.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.17-3.35 (2H, m), 3.85 (1H, t, J=6.4Hz), 3.97 (2H, s), 5.00 (1H, d, J=15.4Hz), 5.62 (1H, d, J=15.4Hz), 6.75-7.64 (19H, m), 7.77 (1H, d, J=8.8Hz), 8.28 (3H, bs).

実施例34

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(ベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
20 実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルとベンズアルデヒドから実施例11と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(ベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の結
25 晶を得た。

融点176-178℃

元素分析値 $C_{32}H_{30}N_4O_3ClF \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 64.05; H, 5.54; N, 9.34.

実測値: C, 63.98; H, 5.55; N, 9.16.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.78-3.02 (2H, m), 3.93 (1H, t, J=7.0Hz), 4.05 (2H, d, J=7.0Hz), 4.31 (2H, d, J=5.6Hz), 4.97 (1H, d, J=15.0Hz), 5.67 (1H, d, J=15.0Hz), 6.66 (2H, d, J=8.4Hz), 6.89 (1H, dd, J=1.4, 8.2Hz), 7.13-7.45 (13H, m), 7.84 (1H, dd, J=1.4, 8.2Hz), 8.34 (3H, bs), 8.63 (1H, t, J=6.0Hz).

実施例35

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-ア

10 セトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸
15 tert-ブチルエステルと4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて実施例11の(1)、(2)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミドの非結晶性固体を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 3.01 (2H, d, J=6.8Hz), 3.99 (1H, t, J=6.8Hz), 4.24 (2H, d, J=5.6Hz), 4.48 (2H, t, J=5.8Hz), 4.67 (1H, d, J=15.0Hz), 4.79 (1H, bs), 5.00 (2H, s), 5.71 (1H, d, J=15.0Hz), 6.34 (1H, t, J=5.8Hz), 6.61 (2H, d, J=8.4Hz), 6.79-7.41 (18H, m), 7.48 (1H, d, J=8.0Hz).

25 (2) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (50mg, 0.067mmol) の酢酸エチル (1ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1ml) を加えた。得られた混合物を

室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (41mg, 90%) の結晶を得た。

5 融点155-157°C

元素分析値 $C_{39}H_{36}N_4O_4ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 67.19; H, 5.49; N, 8.09.

実測値: C, 67.46; H, 5.25; N, 7.96.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.76-3.02 (2H, m), 3.91 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 4.02 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.30 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.89 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.59 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.72-7.55 (20H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.28 (3H, bs), 8.62 (1H, t, $J=5.2$ Hz).

実施例36

15 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

20 実施例35の(1)で得られたN-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (145 mg, 0.196 mmol) の酢酸エチル (2 ml) とメタノール (2 ml) 溶液に5% 炭素担持パラジウム (60 mg) を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に4時間水素添加した。反応終了後、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

ド (108 mg, 85 %) の結晶を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 2.90 (1H, dd, J=7.4, 15.4Hz), 3.15 (1H, dd, J=7.4, 15.4Hz), 4.05 (1H, t, J=7.4Hz), 4.24 (2H, d, J=5.4Hz), 4.38-4.51 (4H, m), 5.49 (1H, bs), 5.78 (1H, d, J=15.2Hz), 6.11 (1H, bs), 6.23-6.33 (2H, m), 6.71-7.51 (13H, m), 7.53 (1H, d, J=8.8Hz).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

10 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (100mg, 0.15mmol) の酢酸エチル (1ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (81mg, 90%) の結晶を得た。

融点 196-199°C

元素分析値 C₃₂H₃₀N₄O₄ClF·2H₂O として

20 理論値: C, 61.49; H, 5.48; N, 8.96.

実測値: C, 61.12; H, 5.12; N, 8.55.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.52-2.69 (2H, m), 3.66 (1H, t, J=7.0Hz), 3.69-3.80 (2H, m), 4.07 (2H, d, J=5.8Hz), 4.57 (1H, d, J=14.6Hz), 5.34 (1H, d, J=14.6Hz), 6.40-6.57 (5H, m), 6.70 (2H, d, J=8.4Hz), 6.90-7.22 (8H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 8.09 (3H, bs), 8.39 (1H, t, J=5.8Hz), 9.20 (1H, bs).

実施例37

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アセトアミドベンジル)-1-(4-アミノメチルフェ

ニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセ
トアミド 塩酸塩

- 実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸
tert-ブチルエステルと4-アセトアミドベンズアルデヒドから実施例11と同様の方
5 法によりN-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アセトアミドベンジル)-1-(4-アミノメチ
ルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-
3-アセトアミド 塩酸塩の結晶を得た。

融点206-208℃

元素分析値 $C_{34}H_{33}N_5O_4ClF \cdot 1.2H_2O$ として

- 10 理論値: C, 62.66; H, 5.47; N, 10.74.

実測値: C, 62.85; H, 5.69; N, 10.44.

- 1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.05(3H, s), 2.68-3.00(2H, m), 3.90(1H, t, $J=7.2$ Hz),
4.01(2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.29(2H, d, $J=5.0$ Hz), 4.89(1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.56(2H,
d, $J=15.0$ Hz), 6.72-7.48(15H, m), 7.78(1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.35(3H, bs), 8.62(1H,
15 t, $J=5.0$ Hz), 10.07(1H, bs).

実施例38

- N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-クロロベンジル)-
2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミ
20 ド 塩酸塩

- 実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸
tert-ブチルエステルと4-クロロベンズアルデヒドから実施例11と同様の方法によ
りN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-クロロベンジル)-
2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミ
25 ド 塩酸塩の結晶を得た。

融点177-179℃

元素分析値 $C_{32}H_{29}N_4O_3Cl_2F \cdot 0.9H_2O$ として

理論値: C, 61.62; H, 4.98; N, 8.98.

実測値: C, 61.80; H, 4.97; N, 8.85.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.81-3.02 (2H, m), 3.94 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.05 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.31 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 5.60 (2H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.73-7.50 (15H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.33 (3H, bs), 8.64 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$).

5

実施例39

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

10

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルとピバルアルデヒドから実施例11と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の結晶を得た。

15

融点187-189°C

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClF}\cdot\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 63.09; H, 6.35; N, 9.81.

実測値: C, 63.11; H, 6.11; N, 9.71.

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.75 (9H, s), 2.82 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.66 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.85 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.06 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.27 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.42 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.11-7.46 (8H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.32 (3H, bs), 8.58 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$).

実施例40

25

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸

tert-ブチルエステルと4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドから実施例11と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の結晶を得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.69-3.08 (2H, m), 3.97 (1H, t, J=7.0Hz), 4.04 (2H, d, J=5.6Hz), 4.31 (2H, d, J=5.8Hz), 5.14 (1H, d, J=16.0Hz), 5.64 (1H, d, J=16.0Hz), 6.76-7.43 (13H, m), 7.67 (2H, d, J=8.0Hz), 7.88 (1H, d, J=8.2Hz), 8.35 (3H, bs), 8.65 (1H, t, J=5.8Hz).

10 実施例41

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(2-ナフチルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸

- 15 tert-ブチルエステルと2-ナフチルアルデヒドから実施例11と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(2-ナフチルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の結晶を得た。

融点180-182°C

- 20 元素分析値 C₃₆H₃₂N₄O₃ClF·1.5H₂O として

理論値: C, 66.51; H, 5.43; N, 8.62.

実測値: C, 66.68; H, 5.28; N, 8.59.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.79-3.04 (2H, m), 3.95-4.01 (3H, m), 4.31 (2H, d, J=4.8Hz), 5.17 (1H, d, J=15.4Hz), 5.74 (1H, d, J=15.4Hz), 6.71-7.89 (19H, m), 8.31 (3H, bs), 8.63 (1H, t, J=4.8Hz).

25

実施例42

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)

)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルと4-メトキシベンズアルデヒドから実施例11と同様の方法により
5 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の結晶を得た。

融点170-177°C

元素分析値 $C_{33}H_{32}N_4O_4ClF \cdot H_2O$ として

10 理論値: C, 63.81; H, 5.52; N, 9.02.

実測値: C, 64.00; H, 5.55; N, 8.99.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.75-2.99 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.88 (1H, t, $J=6.2$ Hz),
3.97-4.04 (2H, m), 4.28 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 5.60 (2H, d,
 $J=14.6$ Hz), 6.64 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.74-7.42 (13H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.0$ Hz),

15 8.33 (3H, bs), 8.60 (1H, t, $J=5.0$ Hz).

実施例43

N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-
20 3-アセトアミド 塩酸塩

(1) 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 エチルエステル

2-(4-ニトロフェニル)酢酸 エチルエステル (25.3 g, 0.121 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (250 ml) 溶液に、60% 油性水素化ナトリウム (10.6 g, 266 mmol) を氷冷下に攪拌しながら添加した。得られた混合物を室温で20分攪拌した。次いでヨ
25 ウ化メチル (16.6 ml, 266 mmol) をその反応液に0°Cで加えた後、室温で12時間攪拌した。反応液に氷水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 エチルエステル (28 g, 98 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.62 (6H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

(2) 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸

- 5 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 エチルエステル (28 g, 118 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) とメタノール (200 ml) の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (118 ml, 118 mmol) を添加した。得られた混合物を 50°C で2時間攪拌した。反応液に濃塩酸 (30 ml) を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して残留物をジエチル
- 10 エーテル-ヘキサンから再結晶した。2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 (23.5 g, 95 %) の結晶を得た。

融点 $133\text{--}134^\circ\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ として

理論値: C, 57.41; H, 5.30; N, 6.70.

- 15 実測値: C, 57.39; H, 5.23; N, 6.71.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (6H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.20 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

(3) 1-(4-ニトロフェニル)-1-メチルエチルアミン

- 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 (23.5 g, 112 mmol), ジフェニルホス
- 20 ホリルアジド (DPPA) (24.1 ml, 112 mmol), トリエチルアミン (15.6 ml, 112 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (200 ml) の混合物を 0°C で1.5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (200 ml) を加えて、得られた混合物を加熱還流下に5時間攪拌した。その後、反応液に5規定 塩酸 (125 ml) を加えて 100°C
- 25 で1時間還流した。反応液を冷却後、5規定 水酸化ナトリウム水溶液 (125 ml) を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。1-(4-ニトロフェニル)-1-メチルエチルアミン (20 g, 99 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.53 (6H, s), 7.70 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(4) [1-(4-ニトロフェニル)-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル
1-(4-ニトロフェニル)-1-メチルエチルアミン (20 g, 111 mmol) のテトラヒドロフ
5 ラン (200 ml) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (30.6 ml, 174 mmol) を加えて室温で1
時間攪拌した後、60℃で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水洗
して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して、[1-(4-ニト
ロフェニル)-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル (23.6 g, 80 %)
の固体を得た。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.38 (9H, s), 1.64 (6H, s), 5.04 (1H, bs), 7.56 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
8.18 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(5) [1-(4-アミノフェニル)-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル
[1-(4-ニトロフェニル)-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル
15 (23.6 g, 84.2 mmol) のメタノール (500 ml) 溶液に5% 炭素担持パラジウム (2.36 g)
を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に2時間水素添加した。反応終了後
、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。[1-(4-アミノフェニル)-1-メチルエ
チル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル (21 g, 99.5 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.37 (9H, s), 1.60 (6H, s), 4.87 (1H, bs), 6.64 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$),
20 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(6) [1-メチル-1-[4-[(2-ニトロフェニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸
tert-ブチルエステル

[1-(4-アミノフェニル)-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル (21
25 g, 83.9 mmol), o-フルオロニトロベンゼン (26.5 ml, 252 mmol) と炭酸カリウム
(11.6 g, 83.9 mmol) の混合液を、140℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を冷却後
、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮
した。残留物をヘキサン-ジイソプロピルエーテルから固形化して[1-メチル-1-

[4-[(2-ニトロフェニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(12 g, 39 %)を固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.39(9H, bs), 1.65(6H, s), 4.96(1H, bs), 6.76(1H, t, J=8.4Hz),
7.17-7.24(3H, m), 7.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H, d,
5 J=8.4Hz), 9.48(1H, bs)

(7) [1-[4-[(2-アミノフェニル)アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル

[1-メチル-1-[4-[(2-ニトロフェニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸
10 tert-ブチルエステル(15.5 g, 41.6 mmol)のメタノール(500 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(1.6 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に2時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。[1-[4-[(2-アミノフェニル)アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(12.7 g, 89 %)の固体を得た。
15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.37(9H, bs), 1.61(6H, s), 3.75(2H, bs), 4.87(1H, bs), 5.16(1H, bs), 6.68-7.26(8H, m).

(8) [1-[4-[[2-(4-ビフェニルメチル)アミノフェニル]アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル

20 [1-[4-[(2-アミノフェニル)アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(5.0 g, 14.6 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(2.66 g, 14.6 mmol)のメタノール溶液(125 ml)に酢酸(1.67 ml)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.11g, 18.3 mmol)を添加した。その後、60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウム
25 で乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[1-[4-[[2-(4-ビフェニルメチル)アミノフェニル]アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(7.2 g, 98 %)の油状物を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.37(9H, bs), 1.61(6H, s), 4.39(2H, bs), 4.60(1H, bs),

4. 87 (1H, bs), 5. 09 (1H, bs), 6. 67-7. 60 (17H, m).

(9) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

- 5 [1-[4-[2-(4-ビフェニルメチル)アミノフェニル]アミノ]フェニル]-1-メチル
エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル (6. 0 g, 11. 8 mmol) のテトラヒドロフ
ラン (100 ml) の氷冷した攪拌溶液にトリエチルアミン (1. 81 ml, 13 mmol) およびエ
チルマロニルクロリド (1. 66 ml, 13 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を添加
した。得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した後、トリエチルアミン (0. 822 ml,
10 5. 90 mmol) およびエチルマロニルクロリド (0. 755 ml, 5. 9 mmol) を追加した。反応
液を 0℃ で 5 分攪拌後氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラム
クロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキ
シカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエ
15 ステル (4. 8 g, 65 %) の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 27 (3H, t, J=7. 4Hz), 1. 37 (9H, bs), 1. 58 (6H, s), 3. 22 (1H, d,
J=15. 7Hz), 3. 33 (1H, d, J=15. 7Hz), 4. 07 (2H, q, J=7. 4Hz), 4. 82 (1H, d,
J=13. 4Hz), 4. 91 (1H, bs), 5. 01 (1H, d, J=13. 4Hz), 5. 64 (1H, bs), 6. 76-7. 59 (17H,
m).

20

(10) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸

- N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル (4. 62g, 7. 43 mmol)
25 のテトラヒドロフラン (18 ml) とメタノール (54 ml) の氷冷した攪拌溶液に 1 規定 水
酸化ナトリウム水溶液 (14. 9 ml) を添加した。得られた混合物を 0℃ で 10 分間、室
温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。
硫酸水素カリウム (2. 0 g, 14. 9 mmol) を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液

を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ピフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸(3.3 g, 74 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.36(9H, bs), 1.54(6H, s), 3.20(1H, d, J=19.6Hz), 3.31(1H, d, J=19.6Hz), 4.43(1H, d, J=14.4Hz), 4.91(1H, bs), 5.50(1H, d, J=14.4Hz), 6.58(2H, d, J=8.4Hz), 6.88-7.62(15H, m).

(11) 5-(4-ピフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

N-(4-ピフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸(2.69 g, 4.53 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(270 ml)の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン(553 mg, 4.53 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(2.61 g, 13.6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で48時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ピフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.41 g, 54 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.34(9H, bs), 1.49(3H, s), 1.52(3H, s), 3.57(2H, s), 4.72(1H, d, J=14.8Hz), 4.82(1H, bs), 5.90(1H, d, J=14.8Hz), 6.57(2H, d, J=8.6Hz), 6.85(1H, d, J=7.6Hz), 7.05-7.58(14H, m).

(12) 5-(4-ピフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.3 g, 2.26 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(199 mg, 4.97 mmol)を添加した。室温で30分攪拌後、プロモ酢酸メチル(0.257 ml, 2.71 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル(0.81 g, 56 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.34(9H, bs), 1.47(3H, s), 1.51(3H, s), 3.15-3.20(2H, m), 3.71(3H, s), 3.96(1H, t, J=7.0Hz), 4.75(1H, d, J=14.8Hz), 4.79(1H, bs), 5.86(1H, d, J=14.8Hz), 6.51(2H, d, J=8.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.4Hz), 7.07-7.59(14H, m).

15

(13) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル(0.78 g, 1.2 mmol)のテトラヒドロフラン(8 ml)とメタノール(8 ml)の攪拌溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(3 ml, 3 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(0.41 g, 3 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.75 g, 98 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.34(9H, s), 1.47(3H, s), 1.50(3H, s), 3.20(2H, d, J=6.6Hz), 3.92(1H, t, J=6.6Hz), 4.76(1H, d, J=14.4Hz), 4.80(1H, bs), 5.85(1H, d, J=14.4Hz), 6.52(2H, d, J=8.8Hz), 6.87(1H, d, J=7.4Hz), 7.13-7.59(14H, m).

5 (14) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.2 g, 0.32 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.057 ml, 0.35 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.057 ml, 0.38 mmol), トリエチルアミン(0.057 ml, 0.38 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化させて N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(160 mg, 69%)の非結晶性固体を得た。

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.35(9H, bs), 1.47(3H, s), 1.51(3H, s), 3.02(2H, d, J=6.8Hz), 4.06(1H, t, J=6.8Hz), 4.41-4.62(2H, m), 4.73(1H, d, J=14.6Hz), 4.81(1H, bs), 5.84(1H, d, J=14.6Hz), 6.37(1H, t, J=7.0Hz), 6.48(2H, d, J=8.4Hz), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.99-7.57(18H, m).

25 (15) N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-

1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (160 mg, 0.2 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-5-(4-
5 ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (140 mg, 86 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.53 (6H, s), 2.76-2.99 (2H, m), 3.94 (1H, t, J=6.6Hz), 4.30 (2H, d, J=5.6Hz), 4.99 (1H, d, J=15.2Hz), 5.70 (1H, d, J=15.2Hz), 6.66 (2H, d, J=8.8Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4Hz), 7.12-7.68 (17H, m), 7.88 (1H, d, J=8.4Hz),
10 8.51 (3H, bs), 8.63 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例 44

N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(アミノメチル)フェニル]-5-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-
15 アセトアミド 塩酸塩

(1) [4-[(5-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

(4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステルと4-クロロ-2-フルオロニ
20 トロベンゼンから実施例1の(1)と同様な方法で合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 4.35 (2H, d, J=5.6Hz), 4.92 (1H, bs), 6.72 (1H, dd, J=1.0, 9.2Hz), 7.11 (1H, d, J=1.0Hz), 7.23 (2H, d, J=8.5Hz), 7.37 (2H, d, J=8.5Hz), 8.16 (1H, d, J=9.2Hz), 9.52 (1H, bs).

25 (2) [4-[(2-アミノ-5-クロロフェニル)アミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[4-[(5-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルから実施例1の(2)と同様な方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 4.23 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$),
4.78 (1H, bs), 5.23 (1H, bs), 6.70-7.18 (7H, m).

(3) [4-[[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェニル]アミノ]ベンジル]カル
5 バミド酸 tert-ブチルエステル

[4-[(2-アミノ-5-クロロフェニル)アミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエ
ステルから実施例1の(3)と同様な方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.23 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.36 (2H, s), 4.75 (1H, bs),
5.13 (1H, bs), 6.60-7.60 (15H, m).

10

(4) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)
フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

[4-[[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェニル]アミノ]ベンジル]カルバ
ミド酸 tert-ブチルエステルから実施例43の(9)と同様な方法で合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 3.29 (1H, d, $J=18\text{Hz}$),
3.30 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.22 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.76 (1H, d,
 $J=14.0\text{Hz}$), 4.75 (1H, bs), 5.04 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.76 (1H, s), 6.73-6.89 (4H,
m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.32-7.56 (10H, m).

20 (5) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェ
ニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェ
ニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステルから実施例43の(10), (11)と
同様な方法で合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 3.56 (2H, s), 4.23 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.66 (1H, d,
 $J=14.8\text{Hz}$), 4.79 (1H, bs), 5.87 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.63 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$),
6.80 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.10-7.56 (13H, m).

(6) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

5 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピンから実施例43の(12)と同様な方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(9H, s), 3.16(2H, d, J=7.2Hz), 3.71(3H, s), 3.93(1H, t, J=7.2Hz), 4.22(2H, m), 4.70(1H, d, J=14.6Hz), 4.79(1H, bs), 5.84(1H, d, J=14.6Hz), 6.56(2H, d, J=8.2Hz), 6.82(1H, d, J=2.2Hz), 7.10(1H, d, J=8.2Hz),
10 7.08-7.57(11H, m).

(7) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

15 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルから実施例43の(13), (14)と同様な方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 3.02(2H, d, J=6.6Hz), 4.04(1H, t, J=6.6Hz), 4.24(2H, m), 4.50(2H, t, J=5.1Hz), 4.68(1H, d, J=14.8Hz), 4.75(1H, bs),
20 5.83(1H, d, J=14.8Hz), 6.27(1H, m), 6.54(2H, d, J=8.4Hz), 6.79(1H, d, J=2.2Hz), 7.05-7.55(17H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(アミノメチル)フェニル]-5-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
25

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミドから実施例43の(15)と同様な方法で合成し

た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.76-3.03 (2H, m), 3.94-4.00 (3H, m), 4.30 (2H, d, J=5.4Hz),
5.50 (1H, d, J=15.2Hz), 5.64 (1H, d, J=15.2Hz), 6.75 (1H, d, J=2.6Hz), 6.82 (2H,
d, J=8.0Hz), 7.10-7.65 (16H, m), 7.88 (1H, d, J=9.0Hz), 8.32 (3H, bs), 8.63 (1H,
t, J=5.8Hz).

実施例45

N-フェニル-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキ
ソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

10

(1) N-フェニル-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ
メチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
-3-アセトアミド

実施例1の(6)と同様にして得られた 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブト
キシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-
1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.2 g, 0.33 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2
ml) の氷冷した攪拌溶液に、アニリン (62 mg, 0.66 mmol), 4-ジメチルアモミノピ
リジン (40 mg, 0.32 mmol), WSC (73 mg, 0.38 mmol) を添加した。得られた混合物を
室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエ
ーテルから固形化して N-フェニル-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシ
カルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-
ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (144 mg, 63 %) の固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 3.16-3.23 (2H, m), 4.09 (1H, t, J=7.0Hz), 4.21 (2H,
d, J=6.2Hz), 4.75 (1H, bs), 4.79 (1H, d, J=15.0Hz), 5.82 (1H, d, J=15.0Hz),
6.62 (2H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=1.4, 8.2Hz), 7.06-7.56 (18H, m), 7.96 (1H,
s).

(2) N-フェニル-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

N-フェニル-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (144 mg, 0.21 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-フェニル-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (110 mg, 84 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.06-3.14 (2H, m), 3.97-4.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J=15.0Hz), 5.70 (1H, d, J=15.0Hz), 6.85 (2H, d, J=8.0Hz), 7.05 (1H, t, J=7.2Hz), 7.23-7.63 (18H, m), 7.89 (1H, d, J=7.8Hz), 8.30 (3H, bs), 10.23 (1H, s).

15 実施例46

N-(2-フェニルエチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

20 (1) N-(2-フェニルエチル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.2 g, 0.33 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の氷冷した攪拌溶液に、2-フェニルエチルアミン (0.046 ml, 0.35 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.059 ml, 0.40 mmol), トリエチルアミン (0.055 ml, 0.40 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-(2-フェニルエチル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (84 mg, 36 %) の非結晶性固体を得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 2.81 (2H, t, J=7.4Hz), 2.91-2.96 (2H, m), 3.50-3.55 (2H, m), 4.05 (1H, t, J=6.8Hz), 4.21 (2H, d, J=5.8Hz), 4.73 (1H, bs), 4.77 (1H, d, J=14.6Hz), 5.81 (1H, d, J=14.6Hz), 5.95 (1H, bs), 6.59 (2H, d, J=8.4Hz), 6.82 (1H, d, J=8.4Hz), 7.07 (2H, d, J=8.4Hz), 7.19-7.56 (17H, m).

10 (2) N-(2-フェニルエチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フェニルエチル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (84 mg, 0.12 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4
15 規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-フェニルエチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (65
20 mg, 85 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.66-2.95 (2H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 3.93 (1H, t, J=7.0Hz), 3.98 (2H, d, J=6.0Hz), 5.05 (1H, d, J=15.4Hz), 5.65 (1H, d, J=15.4Hz), 6.78-7.65 (21H, m), 7.84 (1H, d, J=7.6Hz), 8.22 (1H, t, J=5.6Hz), 8.23 (3H, bs).

25 以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning, T. Maniatis ら)、1989年度版に記載の方法に従った。

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNA

のクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーS
5 1-1及びS 1-2を合成した。S 1-1の配列は、5'-GGTCGACCTC
AGCTAGGATGTTCCCCAATG-3' (配列番号: 1) であり、S 1-2の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGAT-3' (配列番号: 2) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL 6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記のD
10 NAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ
15 (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社
20 製造) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAの発現プラスミドの構築

25 CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHind III及びCla I処理によってSR α プロモーター及びpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDN

A断片を得た。また、pTB348〔バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256-264頁, 1985年〕からClaI及びSalI処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5 µgを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 µgをSalIで消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリJM109/pA-1-11-SSTR1と表示する。

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1 X 10⁶細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1 cDNA発現プラスミド1 pA-1-11-SSTR1、10 µgをリン酸カルシウム法 (セル フェクト トランスフェクション キット; ファルマシア (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia)) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR⁺細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA発現細胞株を測定

用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム、0.1%のBSA、0.2 mg/mlのバシトラシン、10 μ g/mlのロイペプチン、1 μ g/mlのペプスタチン、200 units/mlのアプロチニン（pH 7.5）〕で希釈し、細胞数を200 μ l当たり 2×10^4 個に調整した。200 μ lをチューブに分注し、5 nM [125 I]-ソマトスタチン-14（2000 Ci/mmol, アマシャム（Amersham））2 μ lを添加し、25℃、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量（NSB）を測定するために、ソマトスタチン-14（ 10^{-4} M）2 μ lを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム（pH 7.5）〕（1.5 ml）を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙（Whatman社）でろ過、さらに同緩衝液（1.5 ml）で洗浄した。ろ紙の [125 I] を γ -カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3を選択した。

15 (4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2（SSTR2）DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR2 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー（Proc. Natl. Acad. Sci., USA）, 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーPT-1及びPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACCATGGACATGGCGGATGAG-3'（配列番号：3）であり、PT-2の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAGATACTGGTTTGG-3'（配列番号：4）である。ヒト下垂体cDNA（クロンテック社、カタログ番号7173-1）を鋳型として用いた。該cDNA 1 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Taq DNAポリメラーゼ（宝酒造（株））2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記Taq DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で30秒間、52℃で20秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液

を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を2株(No. 5及びNo. 7)選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置373ADNAシーケンサー(アプライドバイオシステム社製)で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、No. 5株のSal I-Bst P I間の770ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認され、No. 7株のBst P I-Sal I間の360ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認された。そこで、No. 5株のBst P I-Sal I断片及びNo. 7株のBst P I-Sal Iを除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

15 (5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAの発現プラスミドの構築

CHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(4)で得られたヒト・SSTR2 cDNA断片を有するプラスミド5 µgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記発現ベクターpAKKO-111(5.5 kb)1 µgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR2 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpAC01を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pAC01と表示する。

(6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNA
のCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、1
0 % ウシ胎児血清を含むハム F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記 (5)
5 で得たヒト・SSTR2 cDNA 発現プラスミド pAC0.1、 $10 \mu\text{g}$ をリン酸
カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入 24
時間後、培地を 10 % 透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地に換えて、本培地でコ
ロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR⁺細胞) を選択した。さらに、選択さ
れた細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2 を
10 高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9 を選択した。

(7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNA
のクローニング

公知のヒト・SSTR3 cDNA の塩基配列 [モレキュラーエンドクリノロジー
15 (Mol. Endocrinol.), 6 巻, 2136-2142 頁, 1992 年] に基づき、D
NA オリゴマー、S3-1 及び S3-2 を合成した。S3-1 の配列は、5'-G
GTCGACCTCAACCATGGACATGCTTCATC-3' (配列番号
: 5) であり、S3-2 の配列は、5'-GGTCGACTTTCCCCAGGC
CCCTACAGGTA-3' (配列番号: 6) である。鋳型としては、ヒト染色
20 体 DNA (クロンテック社、カタログ番号 CL6550-1) を用いた。該 DNA
0.5 ng に前記 DNA オリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、PfuDNA ポ
リメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行
った。反応液組成は、PfuDNA ポリメラーゼに添付された指示書に従った。反
応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして
25 、35 サイクル繰り返した。反応液を 1 % アガロースゲルで電気泳動したところ、
目的とするサイズ (約 1.3 kb) の DNA 断片が特異的に増幅されていた。塩基
配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した
。

(8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNA
の発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド
5 5 μ gを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3kbのDNA断片を回収した。そして、前記の
発現ベクターpAKKO-111 (5.5kb) 1 μ gをSalIで消化し、ヒト
・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現
10 ベクターと1.3kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応
液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・
SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラス
ミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (
Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

15

(9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNA
のCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、1
0%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)
20 で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、
10 μ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウ
シ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すな
わち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によっ
て単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質
25 発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにし
て、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

(10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DN

Aのクローニング

公知のヒト・SSTR4 DNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA)、90巻、4196-4200頁、1993年〕に基づき、DNAオリゴマー、S4-1及びS4-2を合成した。S4-1の配列は、5'-GGCTCGAGTCAACCATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列番号: 7) であり、S4-2の配列は、5'-GGGCTCGAGCTCCTCAGAAGGTGGTG-3' (配列番号: 8) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

(11) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(10)で得られたヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド5 µgを制限酵素XhoIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 µgをSalIで消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中から

ヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-SSTR4を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR4と表示する。

- 5 (12) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1X10⁶細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(8)で得たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR4、
10 10 μ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、
15 ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR4-1-2を選択した。

- (13) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ(SSTR5) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列[Biochem. Biophys. Res. Commun., 195巻, 844-852頁, 1993年]に基づき、DNAオリゴマー、S5-1及びS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GGTCGACCACTATGGAGCCCCCTGTTCCC-3'(配列番号:9)であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAGCTTGCTGG-3'(配列番号:10)である。鋳型としては、ヒト染色体DNA(クロンテック社、カタログ番号CL6550-1)を用いた。該DNA0.5ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ(ストラタジーン(株))2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66

℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記

5 文献に記載された配列と完全に一致した。

(14) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(13)で得られたヒト・SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μgをSalIで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発

10 現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR5を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5と表示する。

20

(15) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1×10⁶細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(11)

25)で得たヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、10 μgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によ

って単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4を選択した。

5 実験例1 ヒトソマトスタチンレセプターを含有するCHO細胞膜画分の調製
ヒトソマトスタチンレセプター発現CHO細胞株、SSTR1-8-3、SSTR
2-HS5-9、SSTR3-15-19、SSTR4-1-2、あるいはSSTR
R5-32-4(10^9 個)を5mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水(PBS-EDTA)に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバ
10 ュッファー(10mM NaHCO_3 、5mM EDTA、 $\text{pH}=7.5$)を10ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400xgで15分遠心して得られた上清をさらに、100,000xgで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2mlのアッセイバッファー(25ml トリス塩酸、1ml EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、0.25ml PMSF、1 $\mu\text{g}/$
15 ml ペプスタチン、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ロイペプチン、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ フォスフォラミドン、 $\text{pH}=7.5$)に懸濁し、100,000xgで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、 -80°C で保存し、使用の都度解凍して用いた。

20 実験例2 ^{125}I -ソマトスタチン結合阻害率の測定

実施例1で調製した膜画分をアッセイバッファーで希釈して、3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし、チューブに173 μl ずつ分注した。DMSOに溶解した化合物2 μl と、200pMの放射標識化ソマトスタチン(^{125}I -ソマトスタチン:アマシャム社製)25
25 μl とを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO2 μl と、200pMの ^{125}I -ソマトスタチン25 μl とを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、DMSOに溶解した100 μM のソマトスタチン2 μl と、200pMの ^{125}I -ソマトスタチン25 μl とを添加した反応液も同時に調製した。25 $^\circ\text{C}$ で60分反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマン

グラスフィルター（GF-B）を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、γ-カウンターを用いてろ紙上に残った¹²⁵I-ソマトスタチンの放射活性を測定した。式

$$PBM = (B - NSB) / (B_0 - NSB) \times 100$$

（PBM：Percent Maximum Binding、B：化合物を加えたときの放射活性、B₀：

5 : 最大結合放射活性、NSB：非特異結合放射活性）を計算して、各被検物質の結合率（%）を求めた。また、被検物質の濃度変化させて結合率を求め、50%結合を阻害する被検物質の濃度（IC₅₀値）をHillプロットより算出した。

以下に示す化合物の上記の方法で調べた各ヒト・ソマトスタチン受容体に対する反応性（IC₅₀値、μM）は、各ヒト・ソマトスタチン受容体の何れかに対して1

10 0 μM以下の活性を示した。

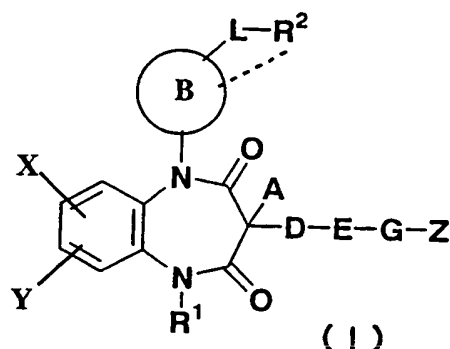
実施例1から実施例46までの化合物

産業上の利用可能性

本発明の化合物（I）又はその塩は、優れたソマトスタチン受容体作動作用を有し、かつ低毒性であるので、この作用に関連する疾患の安全な予防・治療薬となり得る。

請求の範囲

1. 式 (I)



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、-CO-、-CON(R^a)-、-COO-、-N(R^a)CON(R^b)-、-N(R^a)COO-、-N(R^a)SO₂-、-N(R^a)-、-O-、-S-、-SO-または-SO₂-(R^a、R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは結合手または2価の基を；Aは水素原子または置換基を；XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩。

2. Eが-CO-、-CON(R^a)-、-COO-、-N(R^a)CON(R^b)-、-N(R^a)COO-、-N(R^a)SO₂-、-N(R^a)-、-O-、-S-、-SO-または-SO₂-(R^a、R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)である請求項1記載の化合物。

3. Lが(1) 結合手または

(2) i) C₁₋₆アルキル基、

ii) ハロゲン-C₁₋₆アルキル基、

25 iii) フェニル基、

iv) ベンジル基、

v) 置換基を有していてもよいアミノ基、

vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および

vii) ①C₁₋₆アルキル基、

②置換基を有していてもよいフェニル基または

③置換基を有していてもよい複素環基で

それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選
5 ばれた置換基1～5個を有していてもよく、-O-または-S-を介していてもよ
い2価の炭化水素基である請求項1記載の化合物。

4. Zは置換基を有していてもよい環状基である請求項1記載の化合物。

5. Dが炭素原子を介して環に結合する2価の基である請求項1記載の化合物。

6. B環が置換基を有していてもよいベンゼン環かつLがC₁₋₆アルキレン基であ
10 る請求項1記載の化合物。

7. Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環がR²と環
を形成しない請求項1記載の化合物。

8. Aが水素原子、B環がベンゼン環、Zがハロゲンで置換されたフェニル基およ
びR¹が(1)ヒドロキシ、(2)フェニル、(3)C₁₋₆アルキル-カルボニルまたはC<sub>6-
15 14</sub>アリール-カルボニル、および(4)C₁₋₆アルキル-スルホニルまたはC₆₋₁₄ア
リール-スルホニルで置換されていてもよいアミノ基から選ばれた置換基でそれ
ぞれで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはC₇₋₁₄アラルキル基である請求
項1記載の化合物。

9. X, Yが独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロ
20 ゲノ-C₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシ、ベンゾイル-C₁₋₆アルコキシ
、ヒドロキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキ
シ、C₃₋₁₄シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C₁₋₆
アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシまたはヒド
ロキシフェニル-C₁₋₆アルコキシ；

25 B環がC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、またはR²と結合し
て形成されたテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；

Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆
アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置

換基をそれぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基またはインドリル基；

Aが水素原子；

5 Dが C_{1-6} アルキレン基；

Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基；

R¹が水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3) C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ベンゾイルオキシカルボニルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、
10 (4)(i)ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) C_{3-6} シクロアル
15 キル、(6)ヒドロキシまたはハロゲン- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-14} アラルキル基；
R²が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノ
20 またはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、またはモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(v) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(vi)ピペリジルカルボニルおよび(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよ
25 いアミノ；

Eが結合手、 $-\text{CON}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CON}(\text{R}^b)-$ (R^a および R^b がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基)；

Lが $-\text{O}-$ を介していてもよく、かつ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_1

-₆アルキレン基である請求項1記載の化合物。

10. X, Yが独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシまたはC₁₋₆アルコキシ
;

B環がベンゼン環、R²と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソイン
5 ドリン環;

Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、DがC₁₋₆アルキレン基、G
がC₁₋₆アルキレン基;

R¹が(1)ヒドロキシ、(2)フェニルおよび(3)C₁₋₆アルキル-カルボニルまたは
C₁₋₆アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそ

10 れぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₄アラルキル基;

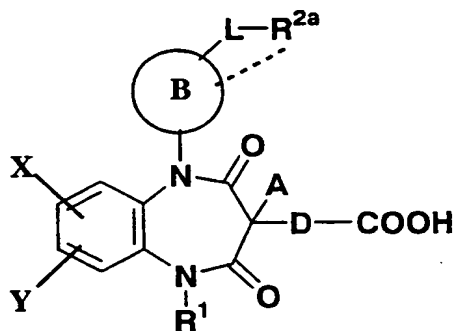
R²が無置換のアミノ基;

Eが-CONH-;

LがC₁₋₆アルキレン基である請求項1記載の化合物。

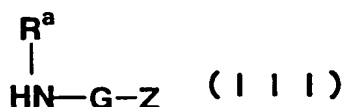
11. 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

15 12. 式(IIa)

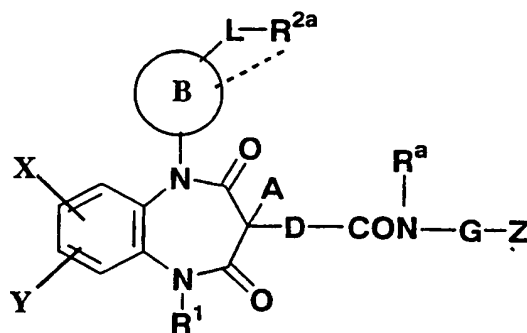


(IIa)

〔式中、R^{2ᵃ}は保護されていてもよく、置換されていてもよいアミノ基、その他の
記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物、その反応性誘導体また
はその塩と式

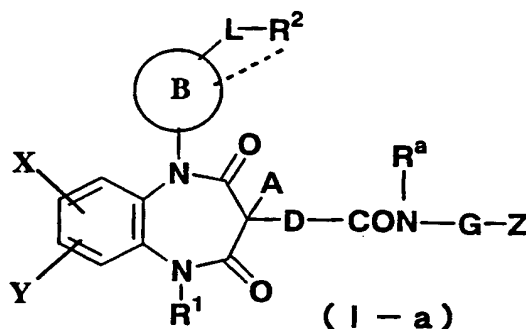


〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより、式 (I a-a)



(Ia-a)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を製造し、
5 所望により、脱保護反応に付すことを特徴とする式 (I-a)



(I-a)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕化合物またはその塩の製造法。

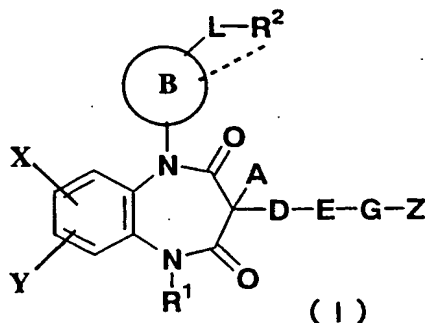
1 3. 請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物

15 1 4. ソマトスタチン受容体機能調節剤である請求項 1 3 記載の医薬組成物。

1 5. ソマトスタチン受容体機能調節剤がソマトスタチン受容体作動薬である請求項 1 4 記載の医薬組成物。

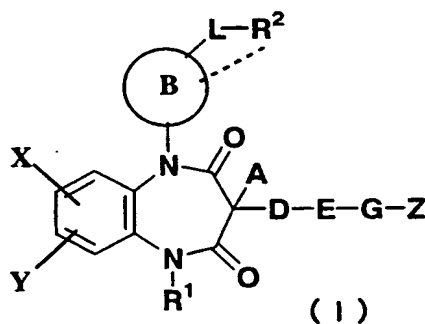
1 6. 糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である請求項 1 3 記載の医薬組成物。

20 1 7. 式 (I)



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは結合手または2価の基を；Aは水素原子または置換基を；XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩を投与することを特徴とするソマトスタチン受容体機能を調節する方法。

18. ソマトスタチン受容体機能調節のための医薬を製造するための、式 (I)



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、-CO-, -CON(R^a

-)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を; Gは結合手または2価の基を; Lは結合手または2価の基を; Aは水素原子または置換基を; XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、
- 5 はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩の使用。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Fused Ring Compounds, their Production Method and Agents

<130> 2560W00P

<150> JP 10-298941

<151> 1998-10-20

<160> 10

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTCCCAATG

30

<210> 2

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

GGTCGACCCG GGCTCAGAGC GTCGTGAT

28

<210> 3

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

THIS PAGE BLANK (USPTO)

<223>

<400> 3

GGTCGACACC ATGGACATGG CGGATGAG

28

<210> 4

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

GGTCGACAGT TCAGATACTG GTTTGG

26

<210> 5

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

GGTCGACCTC AACCATGGAC ATGCTTCATC

30

<210> 6

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

GGTCGACTTT CCCCAGGCCCTACAGGTA

. 29

<210> 7

<211> 28

THIS PAGE BLANK (USPTO)

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCCCCTCG

28

<210> 8

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTGGTGG

27

<210> 9

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 9

GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTGTTCCC

28

<210> 10

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05754

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D243/12 A61K31/551 C07D401/04, C07D403/04
A61P 3/04, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D243/12 A61K31/551 C07D401/04, C07D403/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHRISTOS, P. et al. "A Non-peptide ligand for the somato- statin receptor having a benzodiazepinone structure" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 6 (No.3), pages 267-272 (1996), 06 February, 1996 (06.02.96) the whole document	1-18
A	P.SHAH J. R. et al. "Novel 1,5-benzodiazepidinone Gastrin/CCKB Antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 7 (No.3), pages 281-286 (1997), 04 February, 1997 (04.02.97) the whole document	1-18
A	BRAD R. HENKE et al. "Optimization of the 3-(1H-Indazol-3-ylmethyl)-1,5-benzodiazepines as Potent, Orally Active CCK-A Agonists", Journal of Medicinal Chemistry, vol. 40 (No.17), pages 2706-2725 (1997)	1-18
A	WO, 96/11691, A1 (GLAXO WELCOME Inc. USA), 25 April, 1996 (25.04.96) & EP, 785787, A1 & US, 5910495, A & JP, 10-511931, A	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 January, 2000 (31.01.00)

Date of mailing of the international search report
08 February, 2000 (08.02.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05754

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 17 relates to a method for treatment of the human body by therapy or operation, which does not require an international search report by this International Search Authority in accordance with Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D243/12 A61K31/551 C07D401/04, C07D403/04
A61P 3/04, A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D243/12 A61K31/551 C07D401/04, C07D403/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	CHRISTOS, P. et.al. "A Non-peptide ligand for the somato- statin receptor having a benzodiazepinone structure" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 6 (No. 3) p267-272 (1996) 6. 2月. 1996 (06. 02. 96) 全文献参照	1-18
A	P. SHAH J. R. et.al "Novel 1,5-benzodiazepidinone Gastrin/CCK ₂ Antagonists" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 7 (No. 3) p281-286 (1997) 4. 2月. 1997 (04. 02. 97) 全文献参照	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 01. 00

国際調査報告の発送日

08.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4 P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	BRAD R. HENKE et. al "Optimization of the 3-(1H-Indazol-3-ylme thyl)-1,5-benzodiazepines as Potent, Orally Active CCK-A Agon ists" Journal of Medicinal Chemistry, vol. 40 (No. 17) p2706-2725 (1997)	1-18
A	WO, 96/11691, A1 (GLAXO WELCOME Inc. USA) 25.4月.1996 (25.04.96) & EP, 785787, A1 & US, 5910495, A & JP, 10-511931, A	1-18

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)